

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 25, número 2, mayo 2022



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

Editores

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

Asesores en Farmacología

Rogelio A. Fernández Argüelles, México
Mariano Madurga, España

Asesor de Farmacia

Emilio Pol Yanguas

Asesor en Prescripción y Utilización

Juan Gervás, España

Corresponsales

Rafaela Sierra, Centro América
Steven Orozco Arcila, Colombia
Raquel Abrantes, Brasil

Webmaster

People Walking

Equipo de Traductores

Núria Homedes, EE UU
Enrique Muñoz Soler, España

Antonio Ugalde, EE.UU.

María Cristina Latorre, Colombia
Andrea Carolina Reyes Rojas, Colombia

Editores Asociados

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

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

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

Índice

BF: Farmacovigilancia 2022; 25 (2)

Investigaciones

Medicamentos que provocan hemorragias gastrointestinales Worst Pills, Best Pills Newsletter, septiembre de 2021	1
Ojo seco causado por medicamentos Rev Prescrire 2021; 30 (224): 72	3
Estreñimiento inducido por medicamentos Worst Pills, Best Pills Newsletter, enero de 2022	3
La lesión renal aguda: a menudo es por consumo de medicamentos Rev Prescrire 2021; 30 (232): 299	5
Pérdida de cabello inducida por medicamentos Worst Pills, Best Pills Newsletter, octubre de 2021	5
Clopidogrel + inhibidores de la bomba de protones: aumento de la mortalidad Rev Prescrire 2022; 31 (233): 16-17	8
Asociación del uso de agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1 con el riesgo de enfermedades de la vesícula biliar: Una revisión sistemática y un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorios He L, Wang J, Ping F, et al	10
Opioides y antidepresivos: Combinaciones a evitar Peranathan V, Buckley NA	11
Influencia de las alertas sobre la seguridad de los medicamentos en su utilización: una serie temporal interrumpida internacional y un meta-análisis Morrow RL, Mintzes B, Souverein PC, et al	15

Novedades sobre el Covid

Hidroxicloroquina: Perfil de las reacciones adversas de un fármaco antiguo en una situación nueva Chopra D, Bhandari B, Rai J, Upadhyay R, Sidhu JK, Srivastava S	15
Molnupavir. Advertencia sobre el molnupiravir a pesar de la luz verde de las agencias reguladoras de medicamentos Maryanne Demasi, 27 de marzo de 2022	16
Identifican un nuevo efecto secundario en la vacuna de Pfizer Ámbito, 31 de marzo de 2022	18
Riesgos de trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y hemorragia tras covid-19: serie de casos autocontrolados a nivel nacional y estudio de cohortes emparejadas Katsoularis I, Fonseca-Rodríguez O, Farrington P, Jerndal H, Lundevaller E H, Sund M et al	18
14º Informe de Farmacovigilancia sobre Vacunas COVID-19 AEMPS, 23 de marzo de 2022	19
Comentarios sobre el programa para compensar a los estadounidenses que sufran eventos adversos por las vacunas covid Salud y Fármacos	19

Solicitudes y Retiros del Mercado

Quinapril. Medicamentos para la presión arterial retirados del mercado por Pfizer Aaron Kassraie	20
Ranitidina. Actualización sobre la suspensión de los medicamentos con ranitidina y cese de su formulación magistral AEMPS, 4 de febrero de 2022	21

Se retiran voluntariamente las solicitudes de Ublituximab/Umbralisib para la leucemia linfocítica crónica y el linfoma linfocítico de células pequeñas Hayley Virgil	22
Zohydro ER es retirado del mercado Salud y Fármacos	23
España. Retiran del mercado un complemento alimenticio por reacciones graves para la salud Isabel Méndez	23

Solicitudes y Cambios al Etiquetado/Ficha Técnica

Brolucizumab, BEOVU – Riesgo de inflamación intraocular, vasculitis retiniana y/o oclusión vascular retiniana Health Canada, 3 de febrero de 2022	24
Inhibidores del FNT alfa: sarcoma de Kaposi Rev Prescrire 2021; 30 (232): 300	26
Estudio sugiere relación entre medicamentos para la disfunción eréctil y las afecciones oculares Yolimarian Torres Yolimarian Torres	26
Fibrosis Quística. La MHRA destaca el riesgo de lesiones hepáticas con la terapia combinada para la fibrosis quística Pavankumar Kamat	28

Reacciones Adversas e Interacciones

Estos son los medicamentos que jamás debes combinar ABC de Sevilla, 25 de marzo de 2022	28
Efectos adversos de 4 medicamentos aprobados en 2021 Saleh N	29
Antidepresivos serotoninérgicos: hemorragia posparto Rev Prescrire 2021; 30 (232): 295-296	30
Atorvastatina. Rabdomiólisis por atorvastatina: Utilidad de la determinación de los polimorfismos genéticos Villaverde Piñeiro L, Pérez Castro A, Ares Castro-Conde B, Cachafeiro Pin AI.	32
Daptomicina. Mioclonías por daptomicina: a propósito de un caso Scolari M, Pellegrini D	33
Dipirona. El analgésico dipirona afecta a los resultados de la gestación y a los criterios de valoración sensibles a los factores endocrinos en ratas hembras y machos. Tapias Passoni M, Krebs Ribeiro DC, França de Almeida SC et al.	34
@Everolimus, sirolimus, temsirolimus: osteonecrosis de mandíbula Rev Prescrire 2021; 30 (232): 301	34
Lamotrigina: arritmias cardíacas Rev Prescrire 2022; 31 (233): 21	35
Loperamida: cólico biliar y pancreatitis aguda Rev Prescrire 2021; 30 (232): 300	35
Sales de potasio + medicamentos anticolinérgicos: hemorragia digestiva Rev Prescrire 2022; 31 (233): 22	36
Interacciones farmacológicas importantes de los supresores de la acidez estomacal: Lansoprazol y dexlansoprazol Worst Pills, Best Pills Newsletter, octubre de 2021	37
Interacciones farmacológicas importantes del antimicótico itraconazol Worst Pills, Best Pills Newsletter, noviembre de 2021	39

Interacciones farmacológicas importantes del antidepresivo fluoxetina (Prozac, Symbyax) Worst Pills, Best Pills Newsletter, febrero de 2022	41
Interacción fármacos nutrientes en nutrición enteral y parenteral Vera Carrasco, Oscar	44
¡Ojo! Estos suplementos dietarios no son seguros para su consume El Colombiano, 28 de marzo de 2022	45
La OCU alerta contra los adelgazantes de internet: en más de la mitad su venta ni es legal. Análisis de suplementos alimenticios Marta Ricart	45
Ginkgo biloba: ¿trastornos del ritmo cardíaco? Rev Prescrire 2020; 40 (446): 903	46
Por qué debe evitar el suplemento a base de hierbas Hierba de San Juan Worst Pills, Best Pills Newsletter, diciembre de 2021	46
Suplementos dietéticos con vitamina D: sobredosis en niños Rev Prescrire 2021; 30 (232): 299	48

Precauciones

Una actualización de la FDA destaca el riesgo de exposición accidental de los niños a los parches de fentanilo Worst Pills, Best Pills Newsletter, enero de 2022	49
Vitamina D en envases cuentagotas para niños: sobredosis accidentales y contacto con los ojos Rev Prescrire 2022; 31 (233): 20	50
Preocupación por el haloperidol para el tratamiento del delirio en personas mayores DTB Team	51
Uso de medicamento para la diabetes en hombres justo antes de la concepción se relacionó con un aumento del 40% en los defectos de nacimiento, revela un estudio Alejandra Ramos	51

Otros Temas de Farmacovigilancia

La gabapentina, que se receta mucho más de lo necesario de forma peligrosa, se debería clasificar como sustancia controlada Public Citizen, 9 de febrero de 2021	52
¿Quiere saber si su medicamento es seguro? Health Canada lo ha hecho más difícil Joel Lexchin	53
Las mujeres tienen más efectos secundarios graves con el tratamiento oncológico que los hombres NIH, 15 de Abril de 2022	55

Investigaciones

Medicamentos que provocan hemorragias gastrointestinales (*Medications that cause gastrointestinal bleeding*)

Worst Pills, Best Pills Newsletter, septiembre de 2021

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022; 25(2)

Tags: aspirina, ibuprofeno, AINE, celecoxib, diclofenaco, diflunisal, etodolac, fenoprofeno, flurbiprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolac, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, piroxicam, sulindac, tolmetina, cortisona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona, apixaban dabigatran, edoxaban, rivaroxabán, Warfarina, clopidogrel, Prasugrel, ticagrelor, ticlopidina, alendronato, ibandronate, risedronate

Hemorragia gastrointestinal es cualquier tipo de sangrado que se produce en el tracto gastrointestinal o GI (también llamado tracto digestivo). Los órganos del tracto GI incluyen la boca, el esófago, el estómago, el intestino delgado, el intestino grueso (colon), el recto y el ano.

Las hemorragias gastrointestinales son una causa frecuente de hospitalización y, en casos graves, pueden provocar la muerte [1]. Algunos de estos fármacos pueden causar dicha hemorragia haciendo un daño directo en el revestimiento interno del tracto gastrointestinal. Otros fármacos pueden provocar o agravar las hemorragias digestivas interfiriendo en el proceso normal de coagulación de la sangre.

Generalidades sobre los síntomas de hemorragia digestiva

Los síntomas de las hemorragias digestivas altas -las que se producen en el esófago, el estómago o el duodeno (la primera parte del intestino delgado que está conectada al estómago)- incluyen vómitos de sangre o de material similar al café molido; heces negras y alquitranadas; y, en casos graves, deposiciones con sangre de color rojo brillante o granate.

Los síntomas de las hemorragias digestivas bajas -las que se producen en el intestino delgado más allá del duodeno, el intestino grueso, el recto o el ano- consisten en la aparición de sangre de color rojo vivo o granate o la formación de coágulos en las heces.

Las hemorragias gastrointestinales leves y crónicas en el tracto digestivo superior o inferior pueden causar anemia por deficiencia de hierro, pudiendo manifestarse en forma de fatiga, debilidad, palidez, dificultad para respirar y mareos.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

Aspirina (Aggrenox, Bayer Aspirin, Durlaza, Ecotrin, Excedrin [Migraine], Fiorinal, Lanorinal, Orphengesic Forte, Percodan, Vazalore), Ibuprofeno (Advil, Duexis, Ibuprohm Cold And Sinus, Ibu-Tab, Midol Liquid Gels, Motrin, Reprexain, Sine-Aid Ib, Tab-Profen) y todos los demás AINEs orales de venta con y sin receta (véase es Cuadro 1) pueden causar daños graves, e incluso la muerte, por hemorragia de estómago o intestino delgado.

Los AINEs pueden causar inflamación, erosiones y úlceras en el revestimiento interno del estómago y el duodeno, lo que puede provocar hemorragias. Estos fármacos también inhiben la función de las plaquetas, que desempeñan un papel fundamental en la coagulación de la sangre.

Cuadro 1: Lista de los AINEs orales disponibles en EEUU

Nombre Genérico	Nombre de marca
aspirina	Aggrenox†, Bayer Aspirin, Durlaza, Ecotrin, Excedrin (Migraine)†, Fiorinal†, Lanorinal†, Orphengesic Forte†, Percodan†, Vazalore
celecoxib*	Celebrex, Consensi†
diclofenaco*	Arthrotec†, Cambia, Cataflam, Zipsor, Zorvolex
diflunisal*	Solo genérico
etodolac**	Solo genérico
fenoprofeno**	Nalfon
flurbiprofeno	Solo genérico
ibuprofeno	Advil, Duexis†, Ibuprohm Cold and Sinus†, Ibu-Tab, Midol Liquid Gels, Motrin, Sine-Aid Ib†, Tab-Profen
indometacina*	Indocin
ketoprofeno	Solo genérico
ketorolac*	Solo genérico
Ácido mefenámico**	Ponstel
meloxicam*	Mobic
nabumetona**	Solo genérico
naproxeno	Aleve, Anaprox Ds, Neprelan, Naprosyn, Treximet†, Vimovo†
piroxicam*	Feldene
sulindac**	Solo genérico
tolmetina**	Solo genérico

†Medicamento combinado que contiene uno o más ingredientes activos.

*Designado como No usar por Worst Pills, Best Pills News

**Designado como de uso limitado por Worst Pills, Best Pills

El etiquetado o ficha técnica de los AINEs de venta con receta incluye una advertencia de recuadro negro, la más fuerte que puede exigir la FDA, sobre el riesgo de hemorragia digestiva [2, 3]. Esta advertencia indica que la hemorragia puede producirse en cualquier momento durante el uso de estos fármacos y sin haber causado síntomas previos. Los pacientes de edad avanzada y los pacientes con antecedentes de úlceras estomacales o duodenales o de hemorragias digestivas tienen un mayor riesgo de sufrir efectos adversos graves con el uso de AINEs. Otros factores que aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal entre los pacientes tratados con AINEs son la mayor duración del tratamiento con AINEs; el uso concomitante (simultáneo) de corticosteroides orales, anticoagulantes (diluyentes de la sangre) o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs; por ejemplo, fluoxetina [Prozac, Symbyax]); el tabaquismo; el consumo de alcohol; y el mal estado general de salud.

Corticosteroides

La prednisona (Rayos) y todos los demás corticosteroides inmunosupresores y antiinflamatorios de venta con receta

(también llamados glucocorticoides o glucocorticosteroides) (véase el Caudro 2) pueden provocar hemorragias digestivas altas.

Cuadro 2. Corticosteroides orales disponibles en EE UU.

Nombre genérico	Nombre de marca
cortisona	Solo genérico
dexametasona	Hemady
hidrocortisona	Alkindi Sprinkle, Cortef
metilprednisolona	Medrol
prednisolona	Orapred, Pediapred, Prelone
prednisona	Rayos

Cuadro 3: Ejemplos de otros fármacos que aumentan el riesgo de hemorragia digestiva

Nombre Genérico	Nombre de Marca
Anticoagulantes (diluyentes sanguíneos)	
apixaban*	Eliquis
dabigatran*	Pradaxa
edoxaban*	Savaysa
rivaroxaban*	Xarelto
warfarina	Jantoven
Antiplaquetarios	
clopidogrel**	Plavix
prasugrel*	Effient
ticagrelor	Brilinta
ticlopidina*	Sólo genérico
Bifosfonatos para la osteoporosis	
alendronato**	Binosto, Fosamax
ibandronate**	Boniva
risedronate**	Actonel, Atelvia
Antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	
citalopram**	Celexa
escitalopram**	Lexapro
Nombre Genérico	Nombre de Marca
fluoxetina**	Prozac, Symbyax†
fluvoxamina**	Luvox
paroxetina**	Paxil, Pexeva
sertralina**	Zoloft

†Medicamento combinado que contiene uno o más ingredientes activos.

*Designado como No usar por Worst Pills, Best Pills News

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

En concreto, los corticoides pueden causar úlceras en el estómago y el duodeno, lo que puede dar lugar a perforaciones (agujeros en la pared del estómago o el intestino) y hemorragias [4, 5]. Los corticosteroides también pueden provocar una inflamación grave y erosiones en el esófago, que pueden dar lugar a hemorragias digestivas.

El riesgo de que se produzcan estos efectos adversos aumenta con el aumento de la duración del uso y el uso concomitante de otros fármacos que provocan hemorragias digestivas altas.

Otros medicamentos

El Cuadro 3, incluye ejemplos de otros fármacos que aumentan el riesgo de hemorragia digestiva. La lista incluye anticoagulantes, como la warfarina (Jantoven); antiagregantes plaquetarios, como el clopidogrel (Plavix); bifosfonatos para la osteoporosis, como el alendronato (Binosto, Fosamax); y ciertos fármacos ISRS que se utilizan para tratar la depresión, entre otras afecciones, que pueden inhibir la función plaquetaria.

Lo que puede hacer

Si está tomando alguno de los fármacos mencionados en este artículo y presenta algún síntoma de hemorragia digestiva, póngase en contacto con su médico inmediatamente. Antes de tomar cualquiera de estos fármacos, informe a su médico si ha tenido previamente una hemorragia digestiva o alguna afección, como úlceras de estómago, que aumenten el riesgo de hemorragia digestiva. Para minimizar el riesgo de hemorragia al tomar estos fármacos, utilice la dosis más baja y durante el menor tiempo posible para tratar su enfermedad.

Referencias

1. Wuerth BA, Rockey DC. Changing epidemiology of upper gastrointestinal hemorrhage in the last decade: A nationwide analysis. *Dig Dis Sci*. 2018;63(5):1286-1293.
2. Pfizer. Label: celecoxib (CELEBREX). April 2021. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/020998s0561bl.pdf. Accessed June 23, 2021.
3. Horizon Medicines LLC. Label: ibuprofen and famotidine (DUEXIS). April 2021. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/022519s0131bl.pdf. Accessed June 23, 2021.
4. Horizon Therapeutics USA, Inc. Label: prednisone (RAYOS). December 2019. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/202020s0121bl.pdf. Accessed June 23, 2021
5. Pfizer. Label: methylprednisolone (MEDROL). January 2019. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=39d5270b-d957-4821-93d6-501b7b9f02d4&type=display>. Accessed June 23, 2021.

Ojo seco causado por medicamentos

Rev Prescrire 2021; 30 (224): 72

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022; 25(2)

Tags: falta de lágrimas, glaucoma, AINE, antiinflamatorio no esteroideo, antihistamínicos, ranibizumab, ciclosporina, atropina, retinoides, oncológicos, betabloqueantes, diuréticos, hormonas, toxina botulínica

Resumen

- El síndrome del ojo seco se caracteriza por alteraciones de la película lagrimal e inflamación y lesiones que afectan los tejidos de la superficie ocular, como la córnea, la conjuntiva o los párpados; después, estas mismas lesiones se convierten en factores que alteran la película lagrimal. El ojo seco se presenta con síntomas oculares inespecíficos y, en casos graves, con lesiones que afectan la superficie ocular y trastornos de la visión.
- La película lagrimal protege y nutre la córnea. Se compone de tres capas superpuestas estrechamente relacionadas entre sí: una capa exterior lipídica, una capa media acuosa y una capa interna mucínica. La hiposecreción y la evaporación excesiva, junto con la alteración cualitativa de la composición lagrimal, pueden ocasionar alteraciones de la película lagrimal. Si la película lagrimal se rompe y partes de la superficie ocular quedan expuestas, se pueden producir lesiones.
- Este síndrome es frecuente, sobre todo en mujeres y en personas de edad avanzada. También puede ser causado por enfermedades

oculares, enfermedades autoinmunes (incluyendo el síndrome de Sjögren), diabetes, factores ambientales, etc.

- Muchos medicamentos pueden provocar ojo seco; entre los que se administran por vía oftálmica, los siguientes son los implicados más frecuentemente: tratamientos para el glaucoma, antiinflamatorios no esteroideos, antihistamínicos H1, *ranibizumab*, *ciclosporina*, antiinfecciosos (especialmente *iodopovidona*) y conservantes presentes en algunas especialidades medicinales.
- Entre los que se administran por vía oral o mediante inyecciones, se han implicado a los siguientes: medicamentos con acción atropínica (se usan para incontinencia urinaria, alergias, depresión, psicosis, etc.), retinoides, oncológicos, betabloqueantes, diuréticos, hormonas, toxina botulínica tipo A, antiinfecciosos, etc.
- El síndrome de ojo seco causado por medicamentos se puede revertir interrumpiendo el o los medicamentos responsables. Si se considera sin demora la posibilidad de que lo cause un medicamento, puede ser posible suspender su uso y prevenir daño grave y la cicatrización subsecuente. Las opciones a considerar incluyen la reducción de la dosis, el cambio de tratamiento o el tratamiento sintomático del síndrome del ojo seco.

Estreñimiento inducido por medicamentos (Drug-Induced Constipation)

Worst Pills, Best Pills Newsletter, enero de 2022

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022; 25(2)

Tags: antihistaminas, antipsicóticos, Parkinson, clorfeniramina, difenhidramina, loratadina, aripiprazol, clozapina, aloperidol, olanzapina, quetiapina, risperidona, fesoterodina, oxibutinina, solifenacina, tolterodina, benztropina, trihexifenidilo, amitriptilina, desipramina, doxepina, imipramina, nortriptilina, constipación, antidepresivos, vejiga hiperactiva, opioides, atenolol, carvedilol, metoprolol, propranolol, timolol, amlodipina, diltiazem, felodipina, nifedipina, verapamilo, colestiramina, clortalidona, furosemida, hidrocortisida, codeína, fentanilo, hidromorfona, oxycodona, tramadol, aluminio

El estreñimiento es el problema gastrointestinal (GI) más frecuente en la población general, especialmente entre los adultos mayores [1]. En cualquier momento, aproximadamente una sexta parte de los adultos en general y un tercio de los adultos mayores de 60 años tienen síntomas de estreñimiento [2].

Dichos síntomas incluyen:

- Deposiciones poco frecuentes, normalmente menos de tres por semana;
- Heces duras, secas o con grumos;
- Heces difíciles o dolorosas de evacuar; y
- La sensación de que no se han evacuado todas las heces

El estreñimiento en sí no es una enfermedad, pero puede ser un síntoma de una afección médica subyacente, como la neuropatía diabética (daño nervioso), el hipotiroidismo o la enfermedad de Parkinson [3].

Es importante destacar que numerosos medicamentos, tanto de

venta con receta como de venta libre, pueden causar o agravar el estreñimiento. Saber qué medicamentos prescritos o recomendados por su médico causan estreñimiento le permitirá tomar medidas para prevenir o minimizar este frecuente y preocupante efecto adverso de los medicamentos.

¿Cómo los medicamentos causan estreñimiento?

Los medicamentos pueden inducir el estreñimiento, principalmente de tres formas:

- Reduciendo el peristaltismo intestinal (contracciones musculares rítmicas involuntarias que impulsan los alimentos a través del intestino delgado y el colon), lo que provoca un paso más lento de los alimentos y desechos a través del tracto gastrointestinal;
- Disminuyendo las secreciones intestinales de líquidos y electrolitos; y
- Aumentando la reabsorción intestinal de líquidos y electrolitos [4].

Los dos últimos mecanismos pueden dar lugar a una disminución neta del contenido de líquido en las heces, resultando en heces duras y secas.

Categorías específicas de fármacos

La lista de fármacos que inducen al estreñimiento es larga e incluye a los antiácidos que contienen aluminio, antihistamínicos, antipsicóticos, betabloqueantes, bloqueantes de los canales de calcio, diuréticos, suplementos de hierro, fármacos

para la vejiga hiperactiva, fármacos para la enfermedad de Parkinson, antidepresivos tricíclicos y analgésicos opiáceos.

Muchas de estas categorías de fármacos pertenecen a una familia mucho más amplia de medicamentos, los anticolinérgicos, que bloquean a la acetilcolina, un neurotransmisor (mensajero

químico). El Cuadro 1 incluye ejemplos de anticolinérgicos que inducen estreñimiento, y en el Cuadro 2 hay ejemplos de medicamentos no anticolinérgicos que también provocan estreñimiento. Tenga en cuenta que estas listas no son exhaustivas.

Cuadro 1. Anticolinérgicos que causan estreñimiento

Tipo de medicamentos	Nombre genérico (Nombre de marca†)
Antihistaminas	clorfeniramina (solo genérico only) difenhidramina (Benadryl) loratadina (Alavert, Claritin)*
Antipsicóticos	aripiprazol (Abilify)* clozapina (Clozaril, Versacloz)* haloperidol (Haldol)* olanzapina (Zyprexa, Zyprexa Zydis)* quetiapina (Seroquel)* risperidona (Risperdal)*
Medicamentos para la vejiga hiperactiva	fesoterodina (Toviaz)* oxibutinina (Ditropan XL, Gelnique, Oxytrol, Oxytrol para mujeres*) solifenacina (Vesicare)* tolterodina (Detrol)*
Medicamentos para la enfermedad de Parkinson	benztropina (Cogentin)** trihexifenidilo (sólo genérico)**
Antidepresivos triciclicos	amitriptilina (sólo genérico)** desipramina (Norpramin)* doxepina (Silenor)** imipramina (Tofranil)** nortriptilina (Pamelor)*

†Se excluyen los medicamentos combinados de marca, *Designados como de uso limitado por Worst Pills, Best Pills News,

**Designados como "No usar" por Worst Pills, Best Pills News

Cuadro 2. Ejemplos de medicamentos no anticolinérgicos que causan estreñimiento

Categoría de medicamentos	Nombre Genérico (Nombre de Marca†)
Antiácidos que contienen aluminio	hidróxido de aluminio (Amphojel) hidróxido de aluminio y trisilicato de magnesio (Gaviscon)
Betabloqueantes para la hipertensión/enfermedad cardíaca	atenolol (Tenormin) carvedilol (Coreg) metoprolol (Kapsargo Sprinkle, Lopressor, Toprol-XL) nadolol (Corgard) propranolol (Hemangeol, Inderal LA, Innopran XL) timolol (solo genérico)
Bloqueadores de los canales de calcio para la hipertensión/enfermedad cardíaca	amlodipina (Norvasc, Katerzia)* diltiazem (Cardizem, Cartia XT, Taztia XT, Tiazac)* felodipina (solo genérico) nifedipina, de acción prolongada (Procardia XL)* verapamilo (Calan SR, Verelan)*
Medicamento para reducir el colesterol	colestiramina (Prevalite)*
Diuréticos (píldoras de agua)	clortalidona (Thalitone) furosemida (Lasix)* hidroclorotiacida (Microzide)
Analgésicos opiáceos	codeína (solo genérico)* fentanilo (Actiq, Duragesic, Fentora, Lazanda, Subsys)* hidromorfona (Dilaudid) oxicodona (Oxaydo, Oxycontin, Roxicodone, Xtampza ER)* tramadol (Conzip, Qdolo, Ultram)**

†Se excluyen los medicamentos combinados de marca, excepto Gaviscon

*Designados como de uso limitado por Worst Pills, Best Pills News

**Designado como "No usar" por Worst Pills, Best Pills News

Lo que puede hacer

Tenga en cuenta que las personas tienen diferentes patrones de movimiento intestinal, y sólo usted sabe lo que es normal para usted.

Para prevenir o controlar el estreñimiento causado por un medicamento (o a cualquier otro motivo), aumente su consumo de fibra en la dieta (como panes y cereales integrales, verduras crudas, frutas crudas y secas, y legumbres); beba muchos líquidos sin azúcar y sin alcohol (de seis a ocho vasos al día); y haga ejercicio a diario. Si el estreñimiento persiste, considere la posibilidad de probar un laxante formador de volumen, como el psilio (Metamucil), durante unos días. Si experimenta un

estreñimiento grave o prolongado debe ponerse en contacto con su médico rápidamente.

Referencias

1. Wald A. Etiology and evaluation of chronic constipation in adults. UpToDate. February 26, 2020.
2. American Gastroenterological Association; Bharucha AE, Dorn SD, Lembo A, Amanda Pressman A. American Gastroenterological Association medical position statement on constipation. *Gastroenterology*. 2013;144(1):211-217.
3. Wald A. Etiology and evaluation of chronic constipation in adults. UpToDate. February 26, 2020.
4. Branch RL, Butt TF. Drug-induced constipation. *Adverse Drug React Bull*. 2009 August;257:987-990.

La lesión renal aguda: a menudo es por consumo de medicamentos

Rev Prescrire 2021; 30 (232): 299

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022; 25(2)

Tags: diuréticos, inhibidores del sistema renina-angiotensina, inhibidores de la ECA, sartanes, BRA, antibióticos, amoxicilina, gentamicina, vancomicina, cotrimoxazol; seguidos de medios de contraste, antineoplásicos, antiinflamatorios no esteroideos, AINE, antirreumáticos, inmunosupresor, antiviral, nefropatía

Utilizando la base de datos de hospitalizaciones de Francia (PMSI, por sus siglas en francés), un equipo analizó los casos de lesiones renales en adultos que fueron provocadas por medicamentos y que requirieron hospitalización en 2017 y 2018. Relacionaron estos resultados con los informes registrados en la base de datos francesa de farmacovigilancia durante el mismo período [1].

En la PMSI, se identificaron 460 casos de lesiones renales, que representan el 20% de todos los casos de lesiones renales agudas; el 13% se había informado a un centro de farmacovigilancia. 11% de los pacientes murieron, y 10% necesitaron hemodiálisis.

El 80% de los pacientes no padecían nefropatías crónicas preexistentes. La edad promedio de los pacientes era de 75 años, y una cuarta parte de ellos eran diabéticos.

Casi 40% de los pacientes estaban tomando dos o más medicamentos nefrotóxicos. Los medicamentos implicados más frecuentemente fueron: diuréticos (40% de los casos); inhibidores del sistema renina-angiotensina (30% de los casos), como inhibidores de la ECA y sartanes (BRA); antibióticos (18% de los casos), en especial *amoxicilina*, *gentamicina*, *vancomicina* y *cotrimoxazol*; seguidos de medios de contraste,

antineoplásicos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), antirreumáticos, inmunosupresores y antivirales.

Se debería tener en cuenta que la combinación de un diurético con un inhibidor de la ECA y un AINE conlleva un riesgo significativo de lesiones renales. Cada uno de estos medicamentos puede provocar insuficiencia renal funcional y, cuando se toman juntos, se suman sus efectos [2].

Los medicamentos antiinfecciosos, como fluoroquinolonas, antimicóticos o antivirales, pueden causar insuficiencia renal intrínseca mediante diversos mecanismos, en especial una acción tóxica directa sobre el parénquima renal o por lesiones inmunomediadas.

En la práctica, la lesión renal aguda a menudo se debe al consumo de medicamentos, incluso en pacientes que no tienen nefropatías crónicas preexistentes. Los medicamentos implicados más a menudo son de uso frecuente. Se debería evaluar y monitorear frecuentemente la función renal cuando se prescriben esos medicamentos, especialmente cuando se combinan varios medicamentos que conllevan este riesgo y cuando los pacientes son adultos mayores o diabéticos.

Referencias

1. Rolland AL et al. "Drug-induced acute kidney injury: a study from the French medical administrative and the French national pharmacovigilance databases using capture-recapture method" *J Clin Med* 2021; 10 (2): 12 pages.
2. Prescrire Rédaction "Fiche P4. Rein et médicaments" *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2021.

Pérdida de cabello inducida por medicamentos (Drug-induced hair Loss)

Worst Pills, Best Pills Newsletter, octubre de 2021

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022; 25(2)

Tags: etambutol, nitrofurantoina, colestiramina, fenofibrato, niacina, amitriptilina, doxepina, fluoxetina, paroxetina, clotrimazol, fluconazol, terbinafina, amiodarona, captopril, enalapril, metoprolol, moexipril, propranolol, ramipril, estrógenos, medroxiprogesterona, testosterona, contraceptivos orales, leflunomida, corticosteroides, aspirina, diclofenaco, Ibuprofeno, indometacina, naproxeno, acitretina, sotretinoína, levotiroxina, propiltiouracilo, alopecia

El adulto medio tiene unos 100.000 pelos en el cuero cabelludo [1]. Si bien es normal que se caigan hasta unos 100 pelos al día [2], cuando se supera esta cantidad puede haber una pérdida de cabello evidente, lo que suele provocar considerable angustia psicológica en muchas de las personas afectadas [3].

Ejemplos de medicamentos asociados a la pérdida de cabello†

Grupo de medicamentos	Ejemplo de medicametos [14]
Antibióticos	etambutol (Miambutol) nitrofurantoina (Furadantin, Macrobid)*
Medicamentos para bajar el colesterol	colestiramine (Prevalite)** fenofibrato (Antara, Fenoglide, Lipofen, Tricor, Trilipix)*** niacina (Niacor, Niaspan)***
Antidepresivos	amitriptilina (solo genérico)*** doxepina (Silenor)*** fluoxetina (Prozac)** paroxetina (Paxil, Pexeva)**
Antimicóticos o antifúngicos	clotrimazol (solo genérico) fluconazol (Diflucan) terbinafina (Lamisil)***
Medicamentos para el corazón y la hipertensión	amiodarona (Pacerone)** captopril (solo genérico)** enalapril (Epaned, Vasotec)** metoprolol (Kapsargo Sprinkle, Lopressor, Toprol-XL) moexipril (solo genérico)** propranolol (Hemangeol, Inderal, Innopran XL) ramipril (Altace)**
Tratamientos hormonales	Estrógenos con medroxiprogesterona (Premphase, Prempro)** testosterona (Androderm, Androgel, Fortesta, Natesto, Testim, Vogelxo)** contraceptivos orales (por ejemplo, dienogest y valerato de estradiol [Natazia])
Immunosupresores	leflunomida (Arava)*** corticosteroides (por ejemplo, prednisona [Rayos])
Antiinflamatorios no esteroideos	aspirina (Bayer Aspirin, Durlaza, Ecotrin, Vazalore) diclofenaco (Cambia, Cataflam, Zipsor, Zorvolex)*** ibuprofeno (Advil, Ibu-Tab, Midol Liquid Gels, Motrin Ib, Tab-Profen) indometacina (Indocin)*** naproxeno (Aleve, Anaprox, EC-Naprosyn, Naprelan)
Medicamentos retinoides para el acné u otros trastornos de la piel	acitretina (Soriatane) sotretinoína (Absorica, Amnesteem, Claravis, Myorisan, Zenatane)
Medicamentos para la tiroides	levotiroxina (Euthyrox, Levo-T, Levoxyl, Synthroid, Thyquidity, Thyro-Tabs) propiltiouracilo (solo genérico)

†Se excluyen los medicamentos combinados de marca

*Designado como No usar si tiene más de 60 años por Worst Pills, Best Pills News

**Designados como de uso limitado por Worst Pills, Best Pills News

***Designado como No usar por Worst Pills, Best Pills News

La forma más frecuente de pérdida de cabello, o alopecia, está determinada genéticamente (se conoce como alopecia androgenética, o pérdida de cabello de patrón masculino) y hace que el cabello retroceda progresivamente, dando lugar a una calvicie permanente. Además, la caída del cabello se puede deber a varios factores, como el parto, los problemas de tiroides, las deficiencias nutricionales, la cirugía, el estrés extremo y la menopausia [4].

Pero numerosos fármacos de uso frecuente también pueden causar alopecia [5]. Es importante reconocer estos fármacos y distinguir entre los diferentes tipos de caída del cabello que pueden inducir.

El ciclo del cabello

Cada folículo piloso (raíz) pasa por tres fases sucesivas [6]. Durante la primera fase, que puede durar de dos a seis años

dependiendo de la genética, el folículo piloso crece activamente. Aproximadamente el 85% del cabello del cuero cabelludo se encuentra en esta fase en cualquier momento.

Durante la segunda fase, que dura unas dos semanas, el folículo piloso se aleja de su suministro de sangre y deja de crecer. Y en la tercera fase (o "de reposo") se vuelve completamente inactivo y se cae. Esta fase dura entre uno y cuatro meses. Hasta el 15% de los cabellos se encuentran en esta fase en cualquier momento.

Algunos fármacos pueden provocar la caída del cabello al interferir en este ciclo capilar normal.

Tipos de caída del cabello inducida por fármacos

La forma más frecuente de caída del cabello inducida por fármacos se debe a la transición prematura de un mayor número de folículos pilosos en fase de crecimiento activo a la fase de reposo [7]. La caída del cabello se vuelve evidente entre dos y

tres meses después de empezar a tomar el fármaco que la desencadena. Los cabellos se desprenden de raíz, dando lugar a un debilitamiento generalizado del cabello, que no se limita a una zona determinada y que no progresa hacia la calvicie o hacia los parches desnudos [8]. La gravedad del debilitamiento del cabello en estos casos depende del tipo de fármaco y de la dosis, así como de la sensibilidad individual del paciente al fármaco [9]. La buena noticia es que, en la mayoría de estos casos, la caída del cabello se revierte una vez que se identifica al fármaco causante y se interrumpe su administración [10]. Sin embargo, el cabello tarda varios meses en volver a su estado anterior, dado el retraso natural del ciclo capilar.

El segundo tipo de caída del cabello se observa casi exclusivamente con los tratamientos anticancerígenos, como los quimioterápicos [11]. Estos tratamientos tienen efectos tóxicos directos sobre los folículos pilosos durante su fase activa (de crecimiento) [12]. La caída del cabello comienza mucho antes - entre una y tres semanas después de empezar a tomar el fármaco - y se hace más evidente al cabo de uno o dos meses. Dado que la mayoría de los cabellos del cuero cabelludo se encuentran en fase activa en un momento dado, la pérdida de cabello es extensa. Los folículos pilosos reanudan su crecimiento normal varias semanas después de interrumpir el tratamiento [13]. Sin embargo, es posible que se produzcan alteraciones en el color o la textura del cabello.

En el cuadro siguiente se presentan ejemplos de fármacos no quimioterapéuticos que suelen estar implicados en la caída del cabello

Diagnóstico y tratamiento

Ninguna prueba estándar puede identificar si un fármaco concreto es el causante de la caída del cabello, pero es posible identificar al posible fármaco causante en función de cuándo empezó a tomarlo y cuándo comenzó la caída del cabello, si el médico descarta causas no relacionadas con el fármaco [15].

La caída del cabello relacionada con los fármacos suele detenerse por sí sola en un plazo de cuatro a seis meses tras la suspensión del fármaco causante [16], sin necesidad de ningún otro tratamiento. Ésta es la estrategia más segura para tratar la caída del cabello inducida por fármacos. Para los pacientes con una pérdida de cabello persistente que no mejora tras la suspensión del fármaco que la provocó, algunos profesionales de la salud recomiendan el minoxidil tópico de venta libre (Rogaine, Theroxidil), que está disponible en concentraciones del 2% y del 5% [17]. Sin embargo, el minoxidil tópico no se ha estudiado adecuadamente en pacientes con pérdida de cabello inducida por fármacos, ni se ha aprobado específicamente para ellos, por lo que desaconsejamos dicho tratamiento.

Ningún fármaco puede evitar la caída del cabello ocasionada por la quimioterapia. La FDA aprobó hace varios años un dispositivo de "enfriamiento del cuero cabelludo" para reducir la probabilidad de alopecia inducida por la quimioterapia en mujeres con cáncer de mama [18]. Estos dispositivos reducen el flujo sanguíneo a los folículos pilosos, supuestamente dificultando que los fármacos de quimioterapia los dañen [19]. Una revisión sistemática publicada recientemente identificó tres ensayos clínicos aleatorios que demostraron que el enfriamiento del cuero cabelludo puede reducir la pérdida de cabello inducida

por la quimioterapia en pacientes con cáncer de mama [20]. Sin embargo, el enfriamiento del cuero cabelludo puede causar efectos adversos significativos, como dolor de cabeza, mareos, dolor de cuero cabelludo, dolor de cuello y sensación de frío.

Lo que puede hacer

Para tener un cabello sano, evite el estrés, trate cualquier enfermedad subyacente y coma alimentos sanos y nutritivos con cantidades adecuadas de proteínas, vitaminas, hierro y zinc.

Si sospecha que la caída del cabello se debe a un determinado medicamento, consulte con su médico. Antes de la consulta, prepare una relación detallada de todos los medicamentos con y sin receta que estaba o ha estado tomando durante los cuatro meses anteriores al comienzo de la caída del cabello [21].

Evite los productos no aprobados por la FDA para tratar la caída del cabello inducida por medicamentos, ya que su eficacia no ha sido demostrada y probablemente conlleven riesgos de efectos adversos.

Referencias

- Harrison S, Bergfeld W. Diffuse hair loss: Its triggers and management. *Cleve Clin J Med*. 2009;76(6):361-367.
- Bergfeld WF, Mulinari-Brenner F. Shedding: How to manage a common cause of hair loss. *Cleve Clin J Med*. 2001;68(3):256-261.
- Mubki T, Rudnicka L, Olszewska M, Shapiro J. Evaluation and diagnosis of the hair loss patient: Part I. History and clinical examination. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(3):415.e1-415.e15.
- Bergfeld WF, Mulinari-Brenner F. Shedding: How to manage a common cause of hair loss. *Cleve Clin J Med*. 2001;68(3):256-261.
- Patel S, Tosti A. An overview of management of drug-induced hair and nail disorders. *Clin Pract*. 2014;11(3):327-339.
- Lesiak K, Bartlett JR, Frieling GW. Drug-induced alopecia. In: *Cutaneous Drug Eruptions*. London: Springer; 2015: 215-227.
- Harrison S, Bergfeld W. Diffuse hair loss: Its triggers and management. *Cleve Clin J Med*. 2009;76(6):361-367.
- Mubki T, Rudnicka L, Olszewska M, Shapiro J. Evaluation and diagnosis of the hair loss patient: Part I. History and clinical examination. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(3):415.e1-415.e15.
- Patel S, Tosti A. An overview of management of drug-induced hair and nail disorders. *Clin Pract*. 2014;11(3):327-339.
- Ibid.
- Tosti A, Pazzaglia M. Drug reactions affecting hair: Diagnosis. *Dermatol Clin*. 2007;25(2):223-231.
- Lesiak K, Bartlett JR, Frieling GW. Drug-induced alopecia. In: *Cutaneous Drug Eruptions*. London: Springer; 2015:215-227.
- Ibid.
- Tosti A, Pazzaglia M. Drug reactions affecting hair: Diagnosis. *Dermatol Clin*. 2007;25(2):223-231.
- Patel M, Harrison S, Sinclair R. Drugs and hair loss. *Dermatol Clin*. 2013;31(1):67-73.
- Lesiak K, Bartlett JR, Frieling GW. Drug-induced alopecia. In: *Cutaneous Drug Eruptions*. London: Springer; 2015:215-227.
- Ibid.
- Food and Drug Administration. Letter to Dignitana AB, re. DigniCa Scalp Cooling System. December 8, 2015. http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf15/den150010.pdf. Accessed July 23, 2021.
- Patel S, Tosti A. An overview of management of drug-induced hair and nail disorders. *Clin Pract*. 2014;11(3):327-339.
- Wang S, Yang T, Shen A, et al. The scalp cooling therapy for hair loss in breast cancer patients undergoing chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2021 Apr 13. doi: 10.1007/s00520-021-06188-8. Online ahead of print.

21. Lesiak K, Bartlett JR, Frieling GW. Drug-induced alopecia.
In: Cutaneous Drug Eruptions. London: Springer; 2015:215-227.

Clonidogrel + inhibidores de la bomba de protones: aumento de la mortalidad

Rev Prescrire 2022; 31 (233): 16-17

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022; 25(2)

Tags: IBP, PPI, omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, agregación plaquetaria, hemorragia, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, aspirina

Desde 2009, varios metaanálisis de estudios epidemiológicos y análisis *post hoc* de ensayos clínicos que han explorado la interacción entre *clonidogrel* y los inhibidores de la bomba de protones (IBP), como el *omeprazol*, han demostrado que el consumo de cualquier IBP conlleva un riesgo mayor de eventos cardiovasculares y, en general, un aumento de la mortalidad.

Se ha documentado una interacción farmacocinética entre *clonidogrel* y *omeprazol*, *esomeprazol* y *pantoprazol*. Los IBP inhiben la formación del metabolito activo de *clonidogrel* y reducen su efecto como antiagregante plaquetario.

Parece prudente evitar la combinación de los IBP con *clonidogrel* siempre que sea posible. No hay justificación para usar IBP de forma habitual durante el tratamiento con *clonidogrel*.

Clonidogrel es un antiagregante plaquetario que se usa después de la angioplastia con colocación de stent, por ejemplo, en combinación con *aspirina* [1,2]. Los inhibidores de la bomba de protones como *omeprazol* a veces se indican a los pacientes que están tomando antiagregantes plaquetarios, principalmente para prevenir la hemorragia digestiva alta [3,4].

Se ha descrito una interacción farmacocinética entre *clonidogrel* y *omeprazol* que puede reducir el efecto antitrombótico de *clonidogrel*. Con los datos disponibles en 2009, no fue posible establecer si una interacción entre *clonidogrel* y *omeprazol* aumenta la incidencia de eventos cardiovasculares. Sin embargo, evitar esta combinación era una estrategia prudente, teniendo en cuenta los argumentos que avalan este riesgo [5].

Desde entonces, otros estudios epidemiológicos han demostrado una mortalidad cardiovascular y una mortalidad por todas las causas mayor en los pacientes que utilizan los IBP por cualquier motivo, en comparación con quienes no los usan [6].

¿Qué más se sabe a mediados de 2021? ¿Indican los datos disponibles de los ensayos clínicos y los estudios epidemiológicos que *clonidogrel* es menos efectivo cuando se combina con un IBP? ¿Tienen todos los IBP este mismo efecto?

Aumento de la mortalidad

Una revisión sistemática y metaanálisis identificó 47 estudios epidemiológicos y tres ensayos clínicos aleatorizados – publicados entre 2009 y 2018– que compararon a pacientes que tomaban *clonidogrel* y un IBP con pacientes que solo tomaban *clonidogrel* [7].

En general, diferencias de aproximadamente 15% a 30%.

Según esta revisión sistemática, se ha evaluado la mortalidad por

todas las causas en 19 estudios de casos y controles y en estudios de cohortes. Un metaanálisis de estos estudios halló que la mortalidad por todas las causas fue aproximadamente 1,26 veces mayor en los pacientes que tomaban *clonidogrel* + IBP que en los pacientes que tomaban solamente *clonidogrel* (intervalo de confianza de 95% (IC95) 1,11-1,42). Sin embargo, cuando el metaanálisis solo tuvo en cuenta los siete estudios más fuertes – es decir, los resultados de ensayos clínicos aleatorizados y los resultados de estudios epidemiológicos ajustados por factores que influyen la elección entre estos tratamientos (puntuación de propensión)– la diferencia pareció ser un poco menor (riesgo relativo (RR) 1,17) y no alcanzó una relevancia estadística. Hubo una heterogeneidad considerable en ambos casos [7].

De manera similar, la mortalidad cardiovascular pareció mayor con *clonidogrel* + IBP que con *clonidogrel* (RR 1,21; IC95 1,09-1,34). Cuando el análisis solo tuvo en cuenta los cinco estudios más fuertes, la diferencia pareció ser un poco menor (RR 1,16) y no alcanzó una relevancia estadística [7].

El metaanálisis de los 15 estudios de casos y controles y los estudios de cohorte que evaluaron el riesgo de infarto de miocardio hallaron que el riesgo era mayor con *clonidogrel* + IBP (RR 1,23; IC95 1,04-1,47). Se detectó una diferencia similar cuando el análisis solo tuvo en cuenta los siete estudios más importantes (RR 1,15; IC95 1,00-1,32) [7].

El metaanálisis de cinco estudios epidemiológicos que evaluaron el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) no mostró un riesgo mayor con *clonidogrel* + IBP (RR 1,05; IC95 0,85-1,29). Sin embargo, cuando el análisis se redujo a los dos estudios más importantes (estudios epidemiológicos con ajuste de puntuación de propensión), el riesgo fue mayor entre los pacientes que recibían *clonidogrel* (RR 1,75; IC95 1,45-2,11) [7].

Otros metaanálisis con resultados similares. Varios metaanálisis han producido resultados similares, que demuestran un riesgo apenas mayor, o ninguna diferencia, en los eventos cardiovasculares con *clonidogrel* en diferentes contextos [8-10].

Un metaanálisis de 11 estudios publicados entre 2012 y 2016 con pacientes que se habían sometido a intervenciones coronarias percutáneas demostró un riesgo mayor de eventos cardiovasculares adversos graves (razón de posibilidades (OR) 1,37; IC95 1,23-1,53) con *clonidogrel* + IBP que con *clonidogrel*. El análisis de la mortalidad a corto plazo, que incluyó aproximadamente 32 000 pacientes, demostró un aumento estadísticamente significativo en la mortalidad (OR 1,55; IC95 1,43-1,68). El análisis de la mortalidad a largo plazo, que incluyó aproximadamente 16.000 pacientes, identificó una señal alarmante sobre la seguridad (RR 1,26; IC95 0,99-1,60). Los análisis independientes de los dos ensayos clínicos no hallaron una diferencia en este riesgo, pero no lo descartaron [8].

Otra revisión sistemática con metaanálisis incluyó 23 estudios que informaron el riesgo de eventos cardiovasculares asociados a IBP específicos en pacientes que toman *clopidogrel* después de un infarto del miocardio o de una intervención coronaria percutánea [9]. En comparación con los pacientes que no tomaban un IBP, se observó un riesgo significativamente mayor de eventos cardiovasculares con *omeprazol* (16 estudios, OR 1,24), *esomeprazol* (9 estudios, OR 1,32), *lansoprazol* (10 estudios, OR 1,39) y *pantoprazol* (13 estudios, OR 1,24), con intervalos de confianza de 95% de aproximadamente 1,1 a 1,6. Se obtuvieron resultados menos concluyentes con *rabeprazol*, un IBP poco usado [9].

Interacción farmacocinética entre clopidogrel y los IBP

Clopidogrel es un profármaco: su efecto inhibitorio en la agregación plaquetaria solo empieza una vez que varias isoenzimas del citocromo P450 (incluyendo a CYP2C19) lo han convertido en un metabolito activo [11].

La interacción farmacocinética entre *clopidogrel* y los IBP se ha estudiado en voluntarios sanos [12-16]. Según estos estudios, la reducción más grande de la cantidad de metabolitos activos de *clopidogrel* se observa con el uso de *omeprazol* en una dosis de 80 mg por día, seguido de 60 mg por día de *esomeprazol* y *lansoprazol*, 20 mg por día de *omeprazol* y 80 mg por día de *pantoprazol*, mientras que 30 mg por día de *lansoprazol* y *rabeprazol* no afectaron la cantidad de metabolitos activos que se formaron [16].

Un mecanismo que posiblemente explicaría esta interacción farmacocinética es que los IBP inhiben a CYP2C19 [16]. En las pruebas in vitro, *lansoprazol*, *omeprazol*, *esomeprazol* y un metabolito de *rabeprazol* inhiben a CYP2C19, mientras que *pantoprazol* prácticamente no tiene ningún efecto inhibitorio [17,18]. Además, en los pacientes que genéticamente tienen poca o ninguna actividad del CYP2C19 y toman las dosis recomendadas, el *clopidogrel* forma menos metabolitos activos y tiene un efecto antiagregante plaquetario más débil [2,19].

Una segunda hipótesis es que los IBP inhiben la glicoproteína-P transportadora, lo que reduce la biodisponibilidad de *clopidogrel* [16,20,21].

Otra hipótesis es que los IBP aumentan el riesgo de eventos cardiovasculares independientemente del *clopidogrel*, y que los pacientes que toman estos medicamentos de manera simultánea corren el riesgo de sufrir una interacción farmacodinámica [6,9,16,22]. Los pacientes que toman IBP pueden tener más enfermedades concomitantes que los pacientes que no los toman, y por ello podrían correr un riesgo mayor de padecer eventos cardiovasculares adversos: cuando se hacen los ajustes hay que tener en cuenta, tanto como sea posible, estas diferencias entre grupos [7,23,24].

Recomendaciones contradictorias

En 2009, la EMA recomendó que se evitara el uso simultáneo de *clopidogrel* y los IBP [25]. En 2017, la Sociedad Europea de Cardiología recomendó que, cuando se combine *clopidogrel* y *aspirina*, “se debería usar habitualmente un IBP no solo en los pacientes con riesgo alto de hemorragia digestiva”, y sugirió escoger entre *pantoprazol* o *rabeprazol* [26]. Sin embargo, los estudios que hemos analizado no proveen evidencia que respalde

esta elección. Esta postura se basa principalmente en datos sobre la farmacocinética, mientras que se deberían considerar otros datos.

Efectos adversos

A mediados de 2021, los resúmenes de las características del producto en Europa y Francia para los medicamentos que contienen *omeprazol* o *esomeprazol* recomendaron evitar el uso simultáneo de *clopidogrel* [18,27]; los de medicamentos que contienen *clopidogrel* recomendaron evitar el uso simultáneo de los IBP [2,28].

En la práctica, tenga precaución con los IBP

En 2021, los análisis *post hoc* de ensayos clínicos y estudios epidemiológicos, que incluyen a decenas de miles de pacientes tratados con *clopidogrel*, demuestran que, en estos pacientes, el uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) expone a los pacientes a un aumento de eventos cardiovasculares, una mayor mortalidad cardiovascular y una mayor mortalidad por todas las causas. Los metaanálisis de los datos de los IBP de forma individual han demostrado que todos se asocian a una incidencia mayor de eventos cardiovasculares, sin una diferencia notable entre ellos a pesar de las diferencias farmacocinéticas.

En la práctica, los IBP reducen el efecto antiagregante plaquetario de *clopidogrel*, lo que tiene consecuencias graves: un incremento del riesgo de eventos cardiovasculares y de la mortalidad. Esto pone en duda el uso habitual de los IBP para prevenir las hemorragias digestivas que puede provocar el efecto antiagregante plaquetario de *clopidogrel*.

Como regla general, cuando se considera el tratamiento con un IBP, vale la pena hacer un uso cuidadoso de las alternativas. Cuando las medidas no farmacológicas son insuficientes, se pueden tomar antiácidos como *bicarbonato de sodio*, *carbonato de calcio* o sales de magnesio cuando se siente malestar, para aliviar los síntomas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Sin embargo, se debe recomendar a los pacientes que eviten tomar otros medicamentos durante al menos dos horas, porque los antiácidos a menudo interfieren con la absorción gastrointestinal de medicamentos que se toman simultáneamente.

Otra opción es un antagonista H2 de la histamina.

Cuando se combina un IBP con *clopidogrel* por su eficacia contra el dolor esofágico o gástrico, a pesar de los peligros de esta combinación, es importante proponer un tratamiento que sea lo más corto posible, planear discontinuarlo y explicarle al paciente la importancia de recurrir a un tratamiento diferente si experimenta síntomas de abstinencia.

Búsqueda bibliográfica y metodología

Nuestra búsqueda bibliográfica se basó en un escrutinio prospectivo continuo en la biblioteca de *Prescrire* de los contenidos de las publicaciones internacionales más importantes y de los boletines de los miembros de la Sociedad Internacional de Boletines de Medicamentos (ISDB), así como en la consulta sistemática de los recursos de farmacología clínica *Martindale: Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica* y *Stockley: Interacciones Farmacológicas*. También investigamos en Embase (1996- semana 29 de 2021), Medline (1946- semana 3 de julio de 2021), y el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL, número 7 de 2021) hasta el 27 de julio de 2021. Esta revisión bibliográfica se preparó utilizando la

metodología estándar de *Prescrire*, que incluye la verificación de la elección de los documentos y su análisis, revisión externa y varios controles de calidad.

1. Prescrire Rédaction “Patients à risque de thrombose artérielle ou veineuse élevé” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2021.
2. European Commission “SPC-Plavix” 1 February 2021: 50 pages.
3. HAS - Commission de la Transparence “Avis Oméprazole Mylan” 16 September 2020: 10 pages.
4. Prescrire Rédaction “IPP après hémorragie ulcéreuse sous aspirine en prévention cardiovasculaire” *Rev Prescrire* 2005; 25 (267): 848-849.
5. Prescrire Rédaction “Clopidogrel + oméprazole: quel risque d’interaction médicamenteuse?” *Rev Prescrire* 2009; 29 (312): 795-796.
6. Prescrire Editorial Staff “Proton pump inhibitors: increased mortality” *Prescrire Int* 2019; 28 (200): 13-15.
7. Farhat N et al. “Systematic review and meta-analysis of adverse cardiovascular events associated with proton pump inhibitors used alone or in combination with antiplatelet agents” *Crit Rev Toxicol* 2019; 49 (3): 215-261.
8. Bundhun PK et al. “Is the concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors still associated with increased adverse cardiovascular outcomes following coronary angioplasty?: a systematic review and meta-analysis of recently published studies (2012 – 2016)” *BMC Cardiovasc Disord* 2017; 17 (3): 11 pages.
9. Kwok CS et al. “No consistent evidence of differential cardiovascular risk amongst proton-pump inhibitors when used with clopidogrel: meta-analysis” *Int J Cardiol* 2013; 167: 965-974.
10. Serbin MA et al. “Clopidogrel-proton pump inhibitor drug-drug interaction and risk of adverse clinical outcomes among PCI-treated ACS patients: a meta-analysis” *J Manag Care Spec Pharm* 2016; 22 (8): 939-947.
11. Prescrire Rédaction “Clopidogrel, prasugrel ou ticlodipine” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2021.
12. Frelinger AL et al. “A randomized, 2-period, crossover design study to assess the effects of dexlansoprazole, lansoprazole, esomeprazole, and omeprazole on the steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel in healthy volunteers” *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1304-1311.
13. Andersson T et al. “Effect of esomeprazole with/without acetylsalicylic acid, omeprazole and lansoprazole on pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel in healthy volunteers” *Am J Cardiovasc Drugs* 2014; 14: 217-227.
14. Angiolillo DJ et al. “Differential effects of omeprazole and pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy subjects: randomized, placebo-controlled, crossover comparison studies” *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89 (1): 65-74.
15. Funck-Brentano C et al. “Effects of rabeprazole on the antiplatelet effects and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy volunteers” *Arch Cardiovasc Dis* 2013; 106: 661-671.
16. “Clopidogrel + proton pump inhibitors and other CYP2C19 inhibitors” In “Stockley’s Drug Interactions” The Pharmaceutical Press, London. www.medicinescomplete.com accessed 15 April 2021: 15 pages.
17. Li XQ et al. “Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities” *Drug Metab Dispos* 2004; 32 (8): 821-827.
18. ANSM “SPC-Mopral” 22 June 2017: 10 pages.
19. Chen BL et al. “Clopidogrel inhibits CYP2C19-dependent hydroxylation of omeprazole related to CYP2C19 genetic polymorphisms” *J Clin Pharmacol* 2009; 49 (5): 574-581.
20. Prescrire Rédaction “La glycoprotéine P en bref” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2021.
21. Gurbel PA et al. “Omeprazole. A possible new candidate influencing the antiplatelet effect of clopidogrel” *J Am Coll Cardiol* 2008; 51 (3): 261-263.
22. Charlot M et al. “Proton-pump inhibitors are associated with increased cardiovascular risk independent of clopidogrel use. A nationwide cohort study” *Ann Intern Med* 2010; 153: 378-386.
23. Goodman SG et al. “Association of proton pump inhibitor use on cardiovascular outcomes with clopidogrel and ticagrelor. Insights from the platelet inhibition and patient outcomes trial” *Circulation* 2012; 125 (8): 978-986.
24. Cardoso RN et al. “Incidence of cardiovascular events and gastrointestinal bleeding in patients receiving clopidogrel with and without proton pump inhibitors: an updated meta-analysis” *Open Heart* 2015; 2 (1): e000248.
25. EMA – CHMP “Interaction between clopidogrel and proton-pump inhibitors. CHMP updates warning for clopidogrel-containing medicines” EMA/174948/2010” 17 March 2010: 1 page.
26. Delahaye F “Recommandations de la Société européenne de cardiologie sur la double antiagrégation plaquettaire dans les coronaropathies” *Réalités cardio logiques* 2018: 16 pages.
27. ANSM “SPC-Inexium” 13 January 2021: 6 pages.
28. European Commission “SPC-Duoplavin” 17 November 2020: 48 pages.

Asociación del uso de agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1 con el riesgo de enfermedades de la vesícula biliar: Una revisión sistemática y un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorios

(Association of Glucagon-like Peptide-1 receptor agonist use with risk of Gallbladder and biliary diseases: A Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials).

He L, Wang J, Ping F, et al

JAMA Intern Med. Published online March 28, 2022. doi:10.1001/jamainternmed.2022.0338

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022; 25(2)

Tags: agonistas del receptor del péptido, riesgo cardiovascular, patología biliar, pérdida de peso, adelgazar, diabetes, eventos adversos

Resumen

Importancia. Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1 (AR GLP-1) se prescriben con frecuencia para controlar la glucosa y reducir el riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2 y, más recientemente, para la pérdida de peso. Sin embargo, las asociaciones de los AR GLP-1

con las enfermedades de la vesícula biliar o biliares son controvertidas.

Objetivo. Evaluar la asociación del tratamiento con AR GLP-1 con las enfermedades biliares y de la vesícula biliar, y explorar los factores de riesgo para dichas asociaciones.

Fuentes de datos. MEDLINE/PubMed, EMBASE, Web of Science y Cochrane Library (desde su inicio hasta el 30 de junio

de 2021), sitios web de registros de ensayos clínicos (10 de julio de 2021) y listas de referencias. No hubo restricciones de idioma.

Selección de estudios. Ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) que comparasen el uso de AR GLP-1 con placebo o con medicamentos no AR GLP-1 en adultos.

Obtención y síntesis de datos. Dos revisores obtuvieron los datos de forma independiente según las recomendaciones PRISMA y evaluaron la calidad de cada estudio con la herramienta para medir el riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane. Los riesgos relativos combinados (RR) se calcularon utilizando modelos aleatorios o de efectos fijos, según correspondiera. La calidad de la evidencia para cada resultado se evaluó mediante GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation).

Variables y medidas de impacto más importantes. El resultado primario fue una medida compuesta por las enfermedades biliares o de la vesícula biliar. Los resultados secundarios fueron enfermedades biliares, cáncer biliar, colecistectomía, colecistitis y colelitiasis. Los análisis de datos se realizaron entre el 5 de agosto de 2021 y el 3 de septiembre de 2021.

Resultados. Se incluyeron un total de 76 ECAs con 103.371 pacientes (edad media [DE], 57,8 [6,2] años; 41.868 [40,5%] eran mujeres). Agrupando todos los ensayos incluidos, los

pacientes aleatorizados que recibieron tratamiento con AR GLP-1 tuvieron un mayor riesgo de enfermedades biliares o de la vesícula biliar (RR, 1,37; IC del 95 %, 1,23 a 1,52); específicamente, colelitiasis (RR, 1,27; IC 95 %, 1,10-1,47), colecistitis (RR, 1,36; IC 95 %, 1,14-1,62) y enfermedad biliar (RR, 1,55; IC 95 %, 1,08-2,22). El uso de AR GLP-1 también se asoció con un mayor riesgo de enfermedades biliares o de la vesícula biliar en ensayos para perder peso (n = 13; RR, 2,29; IC del 95 %, 1,64-3,18) y en pacientes con diabetes tipo 2 u otras enfermedades (n = 63; RR, 1,27; IC del 95 %, 1,14-1,43; p < 0,001 para la interacción). En todos los ensayos incluidos, el uso de AR GLP-1 se asoció con mayor riesgo de enfermedades biliares o de la vesícula biliar cuando las dosis eran más altas (RR, 1,56; IC del 95 %, 1,36-1,78) en comparación con dosis más bajas (RR, 0,99; IC del 95 %, 0,73 -1,33; P = .006 para la interacción) y con la mayor duración de su uso (RR, 1,40; 95% IC, 1,26-1,56) en comparación con menor duración (RR, 0,79; 95% IC, 0,48-1,31; P = ,03 para la interacción).

Conclusiones y relevancia. Esta revisión sistemática y metaanálisis de ECAs encontró que el uso de agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón se asoció con un mayor riesgo de enfermedades biliares o de la vesícula biliar, especialmente cuando se usa en dosis más altas, durante más tiempo y para perder peso.

Registro del Ensayo: PROSPERO
Identificador: [CRD42021271599](https://doi.org/10.1186/1745-7256-1599)

Opioides y antidepresivos: Combinaciones a evitar (*Opioids and antidepressants: which combinations to avoid*)

Varan Peranathan, Nicholas A. Buckley

Aust Prescr 2021;44:41-4 DOI: [10.18773/austprescr.2021.004](https://doi.org/10.18773/austprescr.2021.004)

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2022; 25(2)

Tags: toxicidad por serotonina, síndrome serotoninérgico, inhibidores de la monoaminoxidasa, fenelzina, tranilcipromina, moclobemida, linezolid, azul de metileno, lamotrigina, liberadores de serotonina, supresores del apetito, fenfluramina, sibutramina, anfetaminas, metanfetamina, metilfenidato, fentermina, estimulantes sintéticos, MDMA, catinonas, Inhibidores de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, clomipramina, Imipramina, moduladores de la serotonina, vortioxetina, litio, hierba de San Juan, triptófano, buspirona, triptanos, MDMA 3,4-metilendioximetanfetamina, morfina, codeína, buprenorfina, oximorfona, hidromorfona, oxycodona, fentanilo, tapentadol, metadona, tramadol, petidina, dextrometorfano

Resumen

Algunos opioides como el tramadol, la petidina, el dextrometorfano y el tapentadol aumentan la actividad serotoninérgica. El fentanilo y la metadona también lo hacen, pero en menor medida.

Estos opioides, cuando se combinan con antidepresivos pueden aumentar el riesgo de toxicidad por serotonina.

Algunos inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina bloquean el metabolismo de los opioides. Esto puede reducir las concentraciones y el efecto analgésico de algunos opioides como la codeína y el tramadol, y aumentar las concentraciones y el riesgo de efectos adversos de otros opioides como la metadona.

La fluoxetina y los inhibidores irreversibles de la monoaminoxidasa -tranilcipromina y fenelzina- son de acción prolongada y después de haberlos suspendido pueden seguir interactuando durante semanas.

Introducción

En Australia, la dispensación de opioides se cuadruplicó entre 1990 y 2014 y la prescripción de antidepresivos se duplicó entre 2000 y 2016. Por lo tanto, la prescripción de la combinación de ambas clases de medicamentos es cada vez más frecuente [1,2]. Aunque muchas combinaciones acarrear un riesgo mínimo, algunas pueden aumentar el riesgo de efectos serotoninérgicos y otras toxicidades, o reducir la eficacia analgésica. La estrategia preventiva más sencilla es evitar, en general, la prescripción de los opioides que se asocian con mayores riesgos de interacción.

Opioides y actividad serotoninérgica

El efecto analgésico de los opioides está mediado por tres grandes receptores de opioides: mu, delta y kappa. Sin embargo, muchos opioides actúan sobre otras dianas, por ejemplo, bloquean la recaptación de la serotonina y noradrenalina y de los receptores de N-metil-aspartato (NMDA) [3]. Esto sucede principalmente con los opioides sintéticos. Estas acciones adicionales pueden ser beneficiosas o perjudiciales y se producen a nivel periférico y en el sistema nervioso central [3].

La serotonina de la sinapsis neuronal está estrechamente regulada a través de diversos mecanismos, uno de los cuales involucre al transportador de serotonina. Algunos opioides inhiben al transportador de serotonina, lo que aumenta las concentraciones de serotonina en la hendidura sináptica y, por tanto, la señalización postsináptica de la serotonina [4,5].

Toxicidad

La toxicidad de la serotonina o el síndrome serotoninérgico se debe a un exceso de serotonina, y su gravedad depende de la cantidad de exceso de serotonina. Los tres grupos principales de síntomas son [6]:

- hiperactividad neuromuscular - clonus, mioclonus, temblor, hiperreflexia, rigidez
- hiperactividad autonómica: fiebre, taquicardia, diaforesis, taquipnea
- alteración del estado mental.

La toxicidad por serotonina generalmente sólo se produce cuando los opioides serotoninérgicos se administran con otro fármaco serotoninérgico, como un antidepresivo, incluso a dosis terapéuticas (véase el Recuadro) [3]. Los fármacos opioides de mayor riesgo son el tramadol, la petidina y el dextrometorfano [7]. Los fármacos serotoninérgicos de mayor riesgo son los

antidepresivos que son inhibidores irreversibles de la monoaminooxidasa (IMAO), la tranilcipromina y la fenelzina [8]. El riesgo y las precauciones con las diferentes combinaciones se resumen en el Cuadro [3,6,7,9]. El mayor riesgo de toxicidad serotoninérgica se produce, con diferencia, con los IMAO irreversibles y la petidina, el tramadol o el dextrometorfano.

Ocasionalmente se han presentado informes de casos de toxicidad por serotonina tras combinar opioides y antidepresivos de bajo riesgo, como la oxycodona y la buprenorfina/naloxona (Suboxone) con otros serotoninérgicos [10-13]. Para muchos de estos informes hay explicaciones médicas alternativas muy obvias que permiten entender los signos de la supuesta toxicidad grave por serotonina [14]. Sin embargo, también parece probable que, ocasionalmente, cualquier opioide pueda precipitar un síndrome moderado de toxicidad por serotonina en individuos susceptibles que consumen antidepresivos, quizás debido a los efectos indirectos de los opioides sobre la liberación de serotonina. Por lo tanto, se requiere un alto índice de sospecha [8]. De igual manera, los antidepresivos como la agomelatina, la mianserina y la reboxetina acarrear un riesgo muy bajo de síndrome serotoninérgico, pero aun así hay que tener precaución al combinarlos con fármacos serotoninérgicos de muy alto riesgo [3,5,7].

Caja - Fármacos que pueden aumentar el riesgo de toxicidad por serotonina cuando se combinan con opioides serotoninérgicos [3]

Inhibidores de la monoaminooxidasa

- inhibidores irreversibles (fenelzina, tranilcipromina)
- inhibidores reversibles de la monoamino oxidasa (moclobemida)
- inhibidores de la monoamino oxidasa no antidepresivos (linezolid, azul de metileno, lamotrigina)

Fármacos liberadores de serotonina

- supresores del apetito (fenfluramina, sibutramina)
- anfetaminas (metanfetamina, metilfenidato, fentermina)
- estimulantes sintéticos (MDMA, catinonas)

Inhibidores de la recaptación de serotonina

- inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
- inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina
- antidepresivos tricíclicos (clomipramina, imipramina)
- moduladores de la serotonina (vortioxetina)

Varios

- litio
- Hierba de San Juan
- triptófano
- buspirona
- triptanos

MDMA 3,4-metilendioximetanfetamina

Inhibición del metabolismo de los opioides

Los dos "opioides débiles" más utilizados, la codeína y el tramadol, necesitan el citocromo P450 (CYP) 2D6 para convertirse en un agonista opioide activo. Por lo tanto, tienen menor potencial de abuso, lo que permite que, en la mayoría de los países, su administración sea menos restrictiva. Sin embargo, muchos antidepresivos son inhibidores del CYP2D6 (fluoxetina, paroxetina y, en menor medida, la duloxetina, fluvoxamina,

sertralina, desvenlafaxina y escitalopram). Esto significa que las combinaciones de codeína o tramadol con estos antidepresivos pueden provocar una reducción de la analgesia [15].

A la inversa, la inhibición del metabolismo de otros opioides (a través de una serie de enzimas) puede aumentar el riesgo de sufrir los efectos adversos de los opioides. Las combinaciones que resultan especialmente preocupantes son específicas de

fármacos individuales como el tramadol, el tapentadol, el fentanilo y la metadona.

Tramadol

Aunque el principal metabolito del tramadol es un agonista opioide, su estructura es muy similar a la de la venlafaxina, con efectos inhibidores similares sobre la recaptación de noradrenalina y serotonina [16,17]. La combinación de tramadol con un antidepresivo es, con mucho, la interacción farmacológica serotoninérgica más frecuente [18,19].

Como el tramadol inhibe la recaptación de serotonina y noradrenalina, las combinaciones con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o con inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) probablemente tendrán efectos adversos adicionales, sin aportar otros beneficios. La inhibición del CYP2D6 por parte de antidepresivos de uso frecuente como la paroxetina y la fluoxetina [20] no sólo reduce la conversión del tramadol en un agonista opiáceo, sino que también aumenta las concentraciones de tramadol. Por lo tanto, estos antidepresivos aumentan tanto directa como indirectamente los efectos serotoninérgicos y otros efectos adversos del

tramadol, al tiempo que reducen potencialmente la eficacia analgésica [16,21].

Las convulsiones son un efecto adverso clave del tramadol y pueden producirse en caso de sobredosis [22]. El tramadol también suele estar implicado en las convulsiones de nueva aparición cuando se utiliza como terapia [23]. Este riesgo aumenta aún más cuando se coadministra con ISRS, antidepresivos tricíclicos, venlafaxina y bupropión [21,24-26].

Tapentadol

El tapentadol tiene una farmacología diferente a la del tramadol. Es un agonista opioide sin metabolitos activos y un inhibidor de la recaptación de noradrenalina con efectos muy débiles sobre la recaptación de serotonina [27]. Los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) están contraindicados cuando el paciente consume tapentadol, y las agencias reguladoras han recibido muchos informes de toxicidad por serotonina con esta combinación [7]. Los IMAO también fueron excluidos de la mayoría de los ensayos con tapentadol [9]. Actualmente, no está claro si el tapentadol acarrea un mayor riesgo de toxicidad por serotonina que otros opioides.

Cuadro: riesgo de toxicidad serotoninérgica por combinar opioides con antidepresivos [3, 6, 7,9]

Opioides	Antidepresivos	
	Riesgo bajo-intermedio ISRS, IRSN, ATC, Hierba de San Juan, litio	Alto riesgo IMAOs (o antecedentes de toxicidad por serotonina)
Riesgo bajo Morfina, codeína*, buprenorfina, oximorfona, hidromorfona, oxicodona	Debería ser seguro	Posible interacción rara. Utilizar con precaución
Riesgo medio Fentanilo, tapentadol, metadona	Posible interacción rara. Utilizar con precaución	Mayor riesgo de síndrome serotoninérgico
Alto riesgo Tramadol,* petidina, dextrometorfano	Mayor riesgo de síndrome serotoninérgico	Contraindicado

* riesgo de disminución del efecto analgésico

ISRS inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina

SNRI inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina

ATC antidepresivo tricíclico

IMAO inhibidor de la monoaminooxidasa

Fentanilo

El fentanilo es un agonista opioide muy potente que no afecta la recaptación de serotonina y tiene afinidad baja (en relación con la afinidad de los receptores opioides) por los receptores postsinápticos de serotonina (5-HT_{1A} y 5-HT_{2A}) [5]. Se ha informado que la coadministración con un ISRS provoca un delirio agitado compatible con la toxicidad por serotonina [28]. Sin embargo, en un análisis retrospectivo de 4.583 personas que recibieron fentanilo y otro fármaco serotoninérgico, sólo 23 de ellas tuvieron acontecimientos adversos y sólo cuatro (0,09%) cumplieron los criterios del síndrome serotoninérgico [29]. Tampoco está claro cómo se compara el fentanilo con otros opioides en cuanto al riesgo de síndrome serotoninérgico. Sin embargo, está contraindicado combinarlo con un IMAO.

Metadona

La metadona se utiliza mucho para tratar la dependencia de opiáceos. También tiene efectos serotoninérgicos potenciales con la inhibición de la recaptación de serotonina y noradrenalina, y una gran afinidad por los receptores de serotonina (5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}) [5]. La metadona se ha asociado con la toxicidad por

serotonina cuando se administra con otros medicamentos serotoninérgicos, pero el riesgo parece bajo [7].

La metadona también tiene un aclaramiento hepático muy variable a través de CYP3A4, CYP2B6 y CYP2D6. La mayoría de los ISRS y los IRSN inhiben una o más de estas enzimas y podrían desencadenar la toxicidad por metadona. Tanto la metadona como el (es)citalopram provocan una prolongación del intervalo QT, lo que podría representar otra posible interacción.

Antidepresivos y duración del riesgo

Evitar las combinaciones de alto riesgo puede ser difícil y esto se complica aún más por tres factores:

- muchos antidepresivos son de acción prolongada, por lo que los pacientes pueden correr el riesgo de sufrir interacciones durante las dos semanas siguientes a la interrupción de un IMAO irreversible y durante las cinco semanas siguientes a la interrupción de la fluoxetina [4,6,7]

- el cese repentino de los antidepresivos de acción corta suele provocar fenómenos de abstinencia, que incluso podrían interpretarse erróneamente como toxicidad por serotonina
- existen altas tasas de dependencia de sustancias y de depresión concomitante.

Otras interacciones farmacológicas

Los antidepresivos sedantes, como los tricíclicos, los tetracíclicos (mirtazepina y mianserina) y la agomelatina, en combinación con los opioides, pueden exacerbar la somnolencia, lo que puede aumentar el riesgo de caídas y de depresión respiratoria [30].

Las interacciones farmacológicas serotoninérgicas no se limitan a los antidepresivos y los opioides. Por ejemplo, pueden producirse interacciones muy graves con el azul de metileno y el linezolid, que inhiben la monoaminoxidasa, y hay que tener cuidado cuando se prescriben con opioides o antidepresivos.

La combinación de un opioide y fármacos con efectos anticolinérgicos puede aumentar el riesgo de estreñimiento, retención urinaria y delirio.

Conclusión

La coadministración de antidepresivos y opioides, deliberada o no, es frecuente. El riesgo de toxicidad por serotonina se debe evaluar de forma rutinaria, pero el riesgo más alto es, con mucho, con los IMAO y la petidina, el tramadol o el dextrometorfano. Evitar el uso rutinario de cualquiera de estos fármacos de mayor riesgo es la estrategia de prescripción más sencilla. Si hay una necesidad urgente de prescribir opioides es a alguien que toma un IMAO, es preferible utilizar un opioide no sintético como la morfina.

Hay muchas interacciones cinéticas, efectos adversos y fenómenos de abstinencia con todos estos fármacos. Los clínicos no deben asumir que los problemas derivados de la combinación de estos fármacos pueden explicarse por la toxicidad por serotonina, y también se deben considerar otras explicaciones médicas alternativas obvias.

Referencias

1. Karanges EA, Blanch B, Buckley NA, Pearson SA. Twenty-five years of prescription opioid use in Australia: a whole-of-population analysis using pharmaceutical claims. *Br J Clin Pharmacol* 2016;82:255-67.
2. Davey CG, Chanen AM. The unfulfilled promise of the antidepressant medications. *Med J Aust* 2016;204:348-50.
3. Buckley NA, Dawson AH, Isbister GK. Serotonin syndrome. *BMJ* 2014;348:g1626.
4. Baldo BA. Opioid analgesic drugs and serotonin toxicity (syndrome): mechanisms, animal models, and links to clinical effects. *Arch Toxicol* 2018;92:2457-73.
5. Rickli A, Liakoni E, Hoener MC, Liechti ME. Opioid-induced inhibition of the human 5-HT and noradrenaline transporters in vitro: link to clinical reports of serotonin syndrome. *Br J Pharmacol* 2018;175:532-43.
6. Isbister GK, Buckley NA, Whyte IM. Serotonin toxicity: a practical approach to diagnosis and treatment. *Med J Aust* 2007;187:361-5.
7. Baldo BA, Rose MA. The anaesthetist, opioid analgesic drugs, and serotonin toxicity: a mechanistic and clinical review. *Br J Anaesth* 2020;124:44-62.
8. Gillman PK. Monoamine oxidase inhibitors, opioid analgesics and serotonin toxicity. *Br J Anaesth* 2005;95:434-41.
9. Gressler LE, Hammond DA, Painter JT. Serotonin syndrome in tapentadol literature: systematic review of original research. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2017;31:228-36.
10. Karunatilake H, Buckley NA. Serotonin syndrome induced by fluvoxamine and oxycodone. *Ann Pharmacother* 2006;40:155-7.
11. Isenberg D, Wong SC, Curtis JA. Serotonin syndrome triggered by a single dose of suboxone. *Am J Emerg Med* 2008;26:840.e3-5.
12. Rosebraugh CJ, Flockhart DA, Yasuda SU, Woosley RL. Visual hallucination and tremor induced by sertraline and oxycodone in a bone marrow transplant patient. *J Clin Pharmacol* 2001;41:224-7.
13. Walter C, Ball D, Duffy M, Mellor JD. An unusual case of serotonin syndrome with oxycodone and citalopram. *Case Rep Oncol Med* 2012;2012:261787.
14. John S, Donnelly M, Uchino K. Catastrophic reversible cerebral vasoconstriction syndrome associated with serotonin syndrome. *Headache* 2013;53:1482-7.
15. Frost DA, Soric MM, Kaiser R, Neugebauer RE. Efficacy of tramadol for pain management in patients receiving strong cytochrome P450 2D6 inhibitors. *Pharmacotherapy* 2019;39:724-9.
16. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:879-923.
17. Katz WA. Pharmacology and clinical experience with tramadol in osteoarthritis. *Drugs* 1996;52 Suppl 3:39-47.
18. Ringland C, Mant A, McGettigan P, Mitchell P, Kelman C, Buckley N, et al. Uncovering the potential risk of serotonin toxicity in Australian veterans using pharmaceutical claims data. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66:682-8.
19. Shatin D, Gardner JS, Stergachis A, Blough D, Graham D. Impact of mailed warning to prescribers on the co-prescription of tramadol and antidepressants. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005;14:149-54.
20. Beakley BD, Kaye AM, Kaye AD. Tramadol, pharmacology, side effects, and serotonin syndrome: a review. *Pain Physician* 2015;18:395-400.
21. Park SH, Wackernah RC, Stimmel GL. Serotonin syndrome: is it a reason to avoid the use of tramadol with antidepressants? *J Pharm Pract* 2014;27:71-8.
22. Ryan NM, Isbister GK. Tramadol overdose causes seizures and respiratory depression but serotonin toxicity appears unlikely. *Clin Toxicol (Phila)* 2015;53:545-50.
23. Labate A, Newton MR, Vernon GM, Berkovic SF. Tramadol and new-onset seizures. *Med J Aust* 2005;182:42-3.
24. Ripple MG, Pestaner JP, Levine BS, Smialek JE. Lethal combination of tramadol and multiple drugs affecting serotonin. *Am J Forensic Med Pathol* 2000;21:370-4.
25. Daubin C, Quentin C, Goullé JP, Guillotin D, Lehoux P, Lepage O, et al. Refractory shock and asystole related to tramadol overdose. *Clin Toxicol (Phila)* 2007;45:961-4.
26. Sansone RA, Sansone LA. Tramadol: seizures, serotonin syndrome, and coadministered antidepressants. *Psychiatry (Edgmont)* 2009;6:17-21.
27. Raffa RB, Buschmann H, Christoph T, Eichenbaum G, Englberger W, Flores CM, et al. Mechanistic and functional differentiation of tapentadol and tramadol. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13:1437-49.
28. Kirschner R, Donovan JW. Serotonin syndrome precipitated by fentanyl during procedural sedation. *J Emerg Med* 2010;38:477-80.
29. Koury KM, Tsui B, Gulur P. Incidence of serotonin syndrome in patients treated with fentanyl on serotonergic agents. *Pain Physician* 2015;18:E27-30.
30. Wahab MS, Nyfort-Hansen K, Kowalski SR. Inappropriate prescribing in hospitalised Australian elderly as determined by the STOPP criteria. *Int J Clin Pharm* 2012;34:855-62.

Influencia de las alertas sobre la seguridad de los medicamentos en su utilización: una serie temporal interrumpida internacional y un meta-análisis

(Influence of drug safety advisories on drug utilisation: an international interrupted time series and meta-analysis)

Morrow RL, Mintzes B, Souverein PC, et al

BMJ Quality & Safety 2022;31:179-190.

<https://qualitysafety.bmj.com/content/31/3/179>

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022; 25(2)

Tags: farmacovigilancia, seguridad de los medicamentos, advertencias, prescripción adecuada

Resumen

Objetivo. Evaluar la asociación entre las alertas de seguridad de los medicamentos y los cambios en su utilización.

Diseño. Se utilizaron los datos administrativos de las facturas por la dispensación de recetas de medicamentos para hacer análisis controlados de series temporales interrumpidas y así estimar los cambios en la utilización de medicamentos tras la emisión de las alertas. Se hizo un meta-análisis de efectos aleatorios ponderados por la inversa de la varianza para estimar el cambio medio en la utilización de los medicamentos tras la emisión de las alertas.

Población del estudio. Se incluyeron las alertas emitidas en Canadá, Dinamarca, el Reino Unido y EE UU durante 2009-2015, principalmente las relacionadas con los medicamentos de uso frecuente en la atención primaria. Se excluyeron las alertas relacionadas con los medicamentos de venta libre, las interacciones entre medicamentos, las vacunas, los medicamentos que se utilizan principalmente en el hospital y las alertas con co-intervenciones dentro de ± 6 meses.

Medidas principales de resultado. Cambio en la utilización de medicamentos, definido como el cambio porcentual real frente al previsto en el número de recetas (para las alertas no relacionadas

con la dosis), o en el número de dosis diarias definidas (para las alertas relacionadas con la dosis), por cada 100.000 habitantes.

Resultados. Entre las alertas no relacionadas con la dosis ($n=20$), el cambio medio en la utilización de medicamentos fue de $-5,83\%$ (IC del 95%: $-10,93$ a $-0,73$; $p=0,03$). Las alertas relacionadas con la dosis ($n=4$) no se asociaron con un cambio estadísticamente significativo en la utilización de medicamentos ($-1,93\%$; IC del 95%: $-17,10$ a $13,23$; $p=0,80$). En un análisis de subgrupos post hoc de las alertas que no incluían recomendaciones sobre la dosis, no se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa entre el cambio en la utilización de medicamentos tras las alertas con consejos explícitos sobre la prescripción, como la recomendación de considerar el riesgo de un medicamento antes de prescribirlo, y el cambio en la utilización de medicamentos tras las alertas que no incluyen este tipo de consejos.

Conclusiones. Entre las alertas de seguridad emitidas sobre una amplia gama de medicamentos durante 2009-2015 en 4 países (Canadá, Dinamarca, el Reino Unido y Estados Unidos), la asociación de las alertas con los cambios en la utilización de medicamentos fue variable, y la asociación media fue modesta.

Artículo disponible en inglés en el enlace que aparece en el encabezado

Novedades sobre el Covid

Hidroxicloroquina: Perfil de las reacciones adversas de un fármaco antiguo en una situación nueva

(Hydroxychloroquine: Adverse drug reaction profile of an old drug in a new situation)

Chopra D, Bhandari B, Rai J, Upadhyay R, Sidhu JK, Srivastava S

Curr Drug Saf. 2022 Mar 1. doi: 10.2174/1574886317666220301111913. Epub ahead of print. PMID: 35232354.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35232354/>

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022; 25(2)

Tags: cloroquina, HCQ, covid, Hartwing, efectos adversos, eventos adversos

Antecedentes: La hidroxicloroquina (HCQ) se ha utilizado ampliamente durante la pandemia de covid-19 como fármaco terapéutico y profiláctico. La HCQ generalmente es bien tolerada; sin embargo, hay que estudiar mejor las reacciones adversas a estos medicamentos (RAM) entre los pacientes con covid-19. En este estudio, hemos determinado el tipo y el patrón de las RAM de la HCQ como fármaco profiláctico y terapéutico en la covid-19.

Métodos: Se incluyeron todos los informes espontáneos de sospecha de RAM por HCQ en pacientes con covid-19 que se enviaron al comité de supervisión de las RAM de un hospital de atención terciaria. Además, se diseñó una encuesta para la

vigilancia activa de las RAMs entre los profesionales de la salud que hicieron profilaxis con HCQ. Las RAMs se analizaron para determinar la gravedad, la causalidad y la posibilidad de prevención mediante la escala de Hartwig, la escala de la OMS-CM y el criterio modificado de Schumock y Thornton, respectivamente.

Resultados: Se recibieron sesenta y cuatro informes de RAMs en pacientes con covid-19. 49 profesionales de la salud que estaban haciendo profilaxis con HCQ informaron un total de 78 reacciones adversas. La mayoría de los pacientes presentaron RAM relacionadas con la piel y los tejidos blandos (37,5%), mientras que los profesionales de la salud que la utilizaron como profiláctico presentaron principalmente molestias gastrointestinales (42,3%). Las reacciones adversas observadas en los pacientes que la utilizaron como profilaxis fueron leves y

no requirieron ninguna intervención. Sin embargo, el 50% de las RAM en los pacientes fueron de categoría "moderada".

Conclusión: El uso indiscriminado y no supervisado de HCQ puede exponer a la población en general y a los pacientes a los

efectos adversos graves del medicamento. Es necesario extremar las precauciones antes de utilizar la HCQ de forma profiláctica o para el tratamiento de covid-19.

Molnupiravir. **Advertencia sobre el molnupiravir a pesar de la luz verde de las agencias reguladoras de medicamentos**
(Warning for molnupiravir despite green-light from drug regulators)

Maryanne Demasi, 27 de marzo de 2022

<https://maryannedemasi.com/publications/f/warning-for-molnupiravir-despite-green-light-from-drug-regulators>

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022; 25(2)

Tags: Lagevrio, MOVE-OUT, reducir hospitalización, disminuir mortalidad, Ridgeback Biotherapeutics, Merck, MSD, agencias reguladoras, comercialización indebida, desempeño agencias reguladoras, balance riesgo-beneficio, MOVE-IN, cierre prematuro de ensayo clínico

El pasado mes de octubre, investigué la euforia alrededor de un nuevo fármaco antiviral llamado molnupiravir (marca Lagevrio), desarrollado por Ridgeback Biotherapeutics y Merck Sharp & Dohme (MSD) [1].

Se decía que iba a ser el próximo fármaco revolucionario, la primera píldora oral autorizada para el tratamiento del covid-19. Pero ahora, nuevos datos sugieren que la empresa farmacéutica exageró los beneficios y restó importancia a los daños.

En aquel momento, sólo se contaba con los "datos provisionales" de un ensayo de fase III denominado MOVE-OUT. Un comunicado de prensa de MSD [2] afirmaba que el fármaco podía reducir las hospitalizaciones y la muerte en las personas con covid 19 leve a moderado en un 50%.

A pesar de la escasez de datos, el fabricante consiguió cerrar lucrativos acuerdos con los principales gobiernos internacionales a la espera de recibir la aprobación de las agencias reguladoras de medicamentos.

El organismo regulador del Reino Unido fue el primero en conceder el "permiso condicional de comercialización" para el molnupiravir, y el Secretario de Salud, Sajid Javid, se jactó públicamente de que era un "día histórico" para su país [3], y de que el medicamento "cambiaría la práctica médica" y "sería revolucionario".

Todo esto fue antes de que se concluyera el ensayo. Durante las semanas siguientes, las agencias reguladoras de medicamentos de EE UU, Japón y Australia [4-6] dieron su visto bueno cuando ya había finalizado el ensayo de fase III.

En Australia, por ejemplo, los médicos de cabecera pueden recetar molnupiravir a los adultos seropositivos con alto riesgo de desarrollar una enfermedad grave [7], y su coste está subvencionado en gran medida por el gobierno.

Pero no todo el mundo está entusiasmado con el medicamento. Francia canceló su pedido [8] y ahora hay informes de que Merck está luchando por conseguir la aprobación en Europa y Canadá, porque los datos son "problemáticos", según personas familiarizadas con el proceso.

A medida que surgen más datos, algunos expertos advierten contra el uso de molnupiravir, citando las preocupaciones sobre el valor clínico del medicamento y su seguridad.

Datos erróneos en los ensayos

Una editorial de James Brophy, profesor de medicina y epidemiología de la Universidad McGill, publicada en el BMJ [9] afirma que la decisión de autorizar el fármaco fue "prematura".

El ensayo inicial de fase III MOVE-OUT se cerró antes de tiempo.

"Existen pruebas fehacientes de que los ensayos que se cierran prematuramente tienen más probabilidades de sobreestimar el tamaño del efecto que los ensayos que siguen el calendario establecido", escribió Brophy.

Además, ninguno de los participantes en el ensayo estaba vacunado y fueron reclutados cuando la variante delta era dominante, lo que pone en duda la generalización de los resultados, ahora que un gran porcentaje de la población está vacunada y la variante dominante es ómicron.

El profesor Brophy dijo: "No se sabe si los beneficios reportados se mantendrán en diferentes poblaciones con diferentes variantes, tratamientos auxiliares y sistemas de salud".

De hecho, un ensayo realizado en el Reino Unido por la Universidad de Oxford [10], que está reclutando a personas vacunadas durante la ola ómicron, sugiere que el beneficio clínico del molnupiravir podría ser mucho menor cuando se prueba en estas condiciones más relevantes.

Además, dos estudios posteriores sobre el molnupiravir [11, 12] informaron de que "no hubo beneficio clínico ni en pacientes ambulatorios ni en pacientes hospitalizados con covid-19".

Teniendo en cuenta el exorbitante coste del molnupiravir (US\$712 por tratamiento de 5 días), el profesor Brophy afirmó que la autorización del molnupiravir se quedó "muy lejos" de los elevados estándares requeridos para una emergencia pública mundial con recursos sanitarios limitados.

"Nos merecemos y debemos exigir algo más", añadió.

Y aunque los datos provisionales provocaron un frenesí mediático mundial en octubre del año pasado, la reducción del 50% de las hospitalizaciones y las muertes que figuraba en el

comunicado de prensa resultó ser sólo del 30% cuando se completó y publicó el estudio, y la reducción era "apenas significativa", según los investigadores de Med Check [13].

"La eficacia del molnupiravir en el covid-19 no ha quedado demostrada", escribieron los autores, que expresaron su preocupación por los problemas de los ensayos tras revisar los datos disponibles.

Por ejemplo, en el ensayo MOVE-IN, que estudió a pacientes hospitalizados con covid-19 hospitalizados, la gravedad inicial de los pacientes no era la misma en ambos grupos: se asignaron pacientes menos graves al grupo de molnupiravir que al grupo placebo.

"A pesar de este grave sesgo a favor del grupo tratado con molnupiravir, se registró un aumento no significativo de muertes en el grupo molnupiravir (13/218=6,0%) en comparación con el grupo de placebo (2/75=2,7%), ($p=0,105$)", escribieron.

Los investigadores sugirieron que, si se ajustaba el desequilibrio inicial que favorecía al grupo de molnupiravir, la tasa de mortalidad en el grupo de molnupiravir podría alcanzar la significancia estadística. Por este motivo, pidieron un nuevo análisis de los informes de los ensayos clínicos.

Seguridad cuestionable

El perfil de seguridad de molnupiravir también sigue siendo incierto, ya que el ensayo no tenía la potencia suficiente y no pudo detectar daños clínicamente importantes. El fármaco actúa provocando mutaciones (mutagénico).

"El molnupiravir provoca mutaciones no sólo en los genes virales para evitar su proliferación, sino que también puede suprimir la división celular humana", escribieron los autores en Med Check. "Lo que más preocupa es la toxicidad en la médula ósea, porque se observó una mielosupresión irreversible (daño total de las células sanguíneas) en [animales]".

Por este motivo, la OMS afirma [14] que los profesionales de la salud no deben recetar molnupiravir a los niños ni a las personas embarazadas o en periodo de lactancia, ya que no hay suficientes datos de seguridad sobre los efectos del fármaco.

La actividad mutagénica del molnupiravir, en teoría, también podría favorecer la aparición de otras variantes del SARS-CoV-2.

Recientemente, el Consejo Indio de Investigación Médica rechazó por unanimidad la inclusión del molnupiravir en las guías de tratamiento del coronavirus [15], afirmando que tiene ciertos riesgos que justifican la precaución y que "los daños conocidos y desconocidos superan con creces sus supuestos beneficios".

Reflexiones...

Las agencias reguladoras de medicamentos tienen la misión de garantizar que los nuevos medicamentos sean seguros y eficaces para el público, pero la decisión de autorizar el uso del molnupiravir tiene a muchos científicos cuestionando la competencia e independencia de estos organismos.

Los reguladores han asegurado que la decisión de autorizar el medicamento se produce tras una "rigurosa revisión de su seguridad, calidad y eficacia".

Pero eso es también lo que dijeron sobre el Tamiflu, y tuvieron que pasar años para exponer la inutilidad del medicamento mientras costaba miles de millones de dólares de los contribuyentes. ¿Cuántos fracasos normativos tolerará el público antes de que cambie algo?

Referencias

- Demasi MA. Could the new COVID pill become the next Tamiflu saga? 8 de octubre de 2021. <https://maryannedemasi.com/publications/f/could-the-new-covid-pill-molnupiravir-be-another-tamiflu-saga>
- Merck. Merck and Ridgeback's Investigational Oral Antiviral Molnupiravir Reduced the Risk of Hospitalization or Death by Approximately 50 Percent Compared to Placebo for Patients with Mild or Moderate COVID-19 in Positive Interim Analysis of Phase 3 Study. Comunicado de Prensa, 1 de octubre de 2021 <https://www.merck.com/news/merck-and-ridgebacks-investigational-oral-antiviral-molnupiravir-reduced-the-risk-of-hospitalization-or-death-by-approximately-50-percent-compared-to-placebo-for-patients-with-mild-or-moderat/>
- MHRA. First oral antiviral for COVID-19, Lagevrio (molnupiravir), approved by MHRA, 4 de noviembre de 2021 <https://www.gov.uk/government/news/first-oral-antiviral-for-covid-19-lagevrio-molnupiravir-approved-by-mhra>
- NIH. Molnupavir, 24 de febrero de 2022. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antiviral-therapy/molnupiravir/>
- The Asahi Shimbun. Japan health panel approves Merck's oral COVID-19 treatment, 25 de diciembre de 2021 <https://www.asahi.com/ajw/articles/14510312>
- Australian Government. Department of Health TGA provisionally approves Merck Sharp & Dohme (Australia) Pty Ltd's oral COVID-19 treatment, LAGEVRIO (molnupiravir) 5 de abril de 2022 <https://www.tga.gov.au/tga-provisionally-approves-merck-sharp-dohme-australia-pty-ltds-oral-covid-19-treatment-lagevrio-molnupiravir>
- Tsirtsakis A First COVID-19 antiviral receives PBS funding. News GP, 1 de marzo de 2022. <https://www1.racgp.org.au/news/gp/clinical/first-covid-19-antiviral-receives-pbs-funding>
- Spencer M, Parodi E. France cancels order for Merck's COVID-19 antiviral drug. Reuters, 22 de diciembre de 2022 <https://www.reuters.com/world/europe/france-cancels-order-mercks-covid-19-antiviral-drug-2021-12-22/>
- Brophy J M. Molnupiravir's authorisation was premature BMJ 2022; 376 :o443 doi:10.1136/bmj.o443
- Panoramic Trial. <https://www.panoramictrial.org/>
- Caraco Y, Crofoot GE, Moncada PA et al. Phase 2/3 Trial of Molnupiravir for Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Adults NEJM Evid 2021; 1 (2) DOI:https://doi.org/10.1056/EVIDoa2100043
- Arribas JR, Bhagani S, Lobo SM, et al. Randomized trial of molnupiravir or placebo in patients hospitalized with Covid-19. NEJM Evid. 2021. <https://doi.org/10.1056/EVIDoa2100044>.
- Medcheck. Doubts about the efficacy of molnupavir. Abril 2022; 8(3) <https://www.npojip.org/english/MedCheck/Med%20Check%20Tip-23-2022-04.pdf>
- WHO. WHO updates treatment guidelines to include molnupavir. WHO, 3 de marzo de 2022 <https://www.who.int/news/item/03-03-2022-molnupiravir>
- PTI. ICMR experts reject inclusion of Molnupiravir in COVID-19 treatment guidelines for fourth time citing safety concerns. Business Insider India, 13 de enero de 2022

<https://www.businessinsider.in/science/health/news/icmr-experts-reject-inclusion-of-molnupiravir-in-covid-19-treatment-guidelines-for-fourth-time-citing-safety-concerns/articleshow/88867442.cms>

16. MHRA. First oral antiviral for COVID-19, Lagevrio (molnupiravir), approved by MHRA. 4 de noviembre de 2021 <https://www.gov.uk/government/news/first-oral-antiviral-for-covid-19-lagevrio-molnupiravir-approved-by-mhra>

Identifican un nuevo efecto secundario en la vacuna de Pfizer

Ambito, 31 de marzo de 2022

<https://www.ambito.com/informacion-general/vacunas/identifican-un-nuevo-efecto-secundario-la-vacuna-pfizer-n5406167>

La Organización Mundial de la [Salud](#) (OMS) identificó un aumento de reportes de pérdida parcial de la audición en aquellas personas que se inocularon con la [vacuna](#) contra el coronavirus (COVID) de [Pfizer](#) - BioNTech.

Así lo detalló en su último boletín publicado a partir de datos recopilados en febrero. "Las vacunas COVID-19 más reportadas en estos casos fueron Pfizer/BioNTech", señaló el paper. La cifra representó aproximadamente el 80% de los casos notificados.

La afección, cuyo nombre formal es tinnitus, se caracteriza por ser un problema auditivo que causa zumbidos en los oídos. "Puede estar asociado con las vacunas", apuntaron desde la agencia de salud de las Naciones Unidas.

Aunque el efecto secundario aún es raro, la OMS informó 367 casos de tinnitus y 164 casos de pérdida de audición entre los 11.000 millones de vacunas administradas, "que resultó ser más comúnmente dentro del día posterior a la vacuna".

Los doctores del Centro de Monitoreo de Uppsala, una organización sueca sin fines de lucro que colabora con la OMS, Christian Rausch y Qun-Ying Yue, explicaron que la tinnitus como efecto secundario, suele presentarse con mayor frecuencia

en pacientes de entre los 19 y los 93 años, mientras que en los reportes de febrero, el 63% fueron mujeres.

"El síntoma se registró en 27 países, incluidos Estados Unidos, Reino Unido e Italia. Además, más de un tercio de los casos informados procedían de personas que trabajaban en la industria del cuidado de la salud", amplió.

Qué es el tinnitus

El tinnitus suele describirse como zumbidos o silbidos que se escuchan en uno o en ambos oídos, sin que exista una fuente exterior de sonido. "Es decir, la persona escucha un sonido -un zumbido, pitido, siseo, murmullo, soplos, sin que nada externo lo esté provocando", repasa la Mayo Clinic en su sitio web. Esta afección asociada a la vacuna de Pfizer, trata de un fenómeno relativamente normal, que casi toda la población experimenta en algún momento de su vida.

Cuáles son los síntomas del tinnitus

El tinnitus suele presentar síntomas como tales como un pitido, zumbido o silbido, que se escucha por uno o ambos oídos, aunque también puede asemejarse a un rugido, al ruido de la red eléctrica, un chasquido o un siseo.

Su intensidad y tono pueden variar y ser más suave o más fuerte o agudo o grave, aunque son más habituales los acúfenos agudos. Suelen empeorar con el silencio.

Riesgos de trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y hemorragia tras covid-19: serie de casos autocontrolados a nivel nacional y estudio de cohortes emparejadas

(Risks of deep vein thrombosis, pulmonary embolism, and bleeding after covid-19: Nationwide self-controlled cases series and matched cohort study)

Katsoularis I, Fonseca-Rodríguez O, Farrington P, Jerndal H, Lundevaller E H, Sund M et al
BMJ 2022; 377:e069590 doi:10.1136/bmj-2021-069590

<https://www.bmj.com/content/377/bmj-2021-069590>

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022; 25(2)

Tags: Estudio registros nacionales, covid, pandemia,

Resumen

Objetivo. Cuantificar el riesgo de trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y hemorragia después de tener covid-19.

Diseño. Serie de casos autocontrolados y estudio de cohortes emparejadas.

Entorno. Registros nacionales de Suecia.

Participantes. 1,057.174 personas que dieron positivo en las pruebas de SARS-CoV-2 entre el 1 de febrero de 2020 y el 25 de mayo de 2021 en Suecia, emparejadas por edad, sexo y condado de residencia con 4,076.342 participantes en el grupo control.

Medidas principales de resultado. Se utilizaron series autocontroladas de casos y regresión de Poisson condicional para

determinar la proporción de las tasas de incidencia y el riesgo relativo con sus correspondientes intervalos de confianza del 95% para un primer evento de trombosis venosa profunda, embolia pulmonar o hemorragia. En las series de casos autocontrolados, la proporción de las tasas de incidencia para los primeros resultados después del covid-19 se determinaron utilizando intervalos de tiempo establecidos y el modelo spline. Los riesgos relativos para la primera vez y para todos los eventos se determinaron durante los días 1 a 30 después del covid-19 o de la fecha índice, utilizando el estudio de cohortes emparejadas y ajustando por posibles factores de confusión (comorbilidades, cáncer, cirugía, tratamiento anticoagulante a largo plazo, tromboembolismo venoso previo o evento hemorrágico previo).

Resultados. En comparación con el periodo control, las razones de las tasas de incidencia de trombosis venosa profunda aumentaron significativamente 70 días después del covid-19, las de la embolia pulmonar 110 días después y las de hemorragia 60

días después. En particular, las razones de las tasas de incidencia de una primera embolia pulmonar fueron de 36,17 (intervalo de confianza del 95%: 31,55 a 41,47) durante la primera semana después del covid-19 y de 46,40 (40,61 a 53,02) durante la segunda semana. Los cocientes de tasas de incidencia durante los días 1 a 30 después del covid-19 fueron de 5,90 (5,12 a 6,80) para la trombosis venosa profunda, 31,59 (27,99 a 35,63) para la embolia pulmonar y 2,48 (2,30 a 2,68) para la hemorragia. Del mismo modo, los riesgos relativos durante los días 1 a 30 después del covid-19 fueron de 4,98 (4,96 a 5,01) para la trombosis venosa profunda, 33,05 (32,8 a 33,3) para la embolia pulmonar, y 1,88 (1,71 a 2,07) para la hemorragia, tras ajustar por los posibles factores de confusión. Los cocientes de tasas fueron más elevados en los pacientes con covid-19 crítico y más

elevados durante la primera ola pandémica en Suecia en comparación con la segunda y tercera ola. En el mismo periodo, el riesgo absoluto entre los pacientes con covid-19 fue del 0,039% (401 eventos) para la trombosis venosa profunda, del 0,17% (1.761 eventos) para la embolia pulmonar y del 0,101% (1.002 eventos) para la hemorragia.

Conclusiones. Los resultados de este estudio sugieren que el covid-19 es un factor de riesgo de trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y hemorragia. Estos resultados podrían repercutir en las recomendaciones sobre las estrategias de diagnóstico y profilaxis de la tromboembolia venosa después del covid-19.

14º Informe de Farmacovigilancia sobre Vacunas COVID-19

AEMPS, 23 de marzo de 2022

<https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletin-fv/2022-fv/14o-informe-de-farmacovigilancia-sobre-vacunas-covid-19/>

Este informe tiene el objetivo de comunicar a profesionales sanitarios y a la ciudadanía información periódica sobre las nuevas reacciones que se identifican para cada vacuna tras la evaluación periódica de los datos de farmacovigilancia y sobre los casos notificados en España de acontecimientos adversos tras las vacunaciones, poniéndolos en contexto con las dosis administradas de cada vacuna. No se incluyen en estos informes la actualización de los casos notificados de las reacciones

adversas ya conocidas. La información actualizada de estas reacciones adversas se incluye en la ficha técnica y el prospecto de cada una de las vacunas. Pueden consultarse las notificaciones recibidas en España para acontecimientos específicos a través del siguiente [enlace](#); esta información se actualiza mensualmente.

Este informe está disponible en el enlace que aparece en el encabezado

Comentarios sobre el programa para compensar a los estadounidenses que sufran eventos adversos por las vacunas covid

Salud y Fármacos

Tags: Demasi, vacunas, Programa Nacional de Indemnización por Lesiones Causadas por Vacunas, VICP, Compensación de Lesiones por Contramedidas, Countermeasures Injury Compensation Program, CICP

Maryanne Demasi ha publicado un artículo en el *BJM* donde critica la adecuación del sistema para compensar a los residentes estadounidenses que sufran efectos adversos por las vacunas covid [1]. Según este artículo, pacientes y abogados afirman que ese sistema es costoso, opaco y aún no ha emitido un solo pago.

El artículo describe el ejemplo de un abogado de 44 años que tuvo que ser hospitalizado tras recibir la segunda dosis de la vacuna de Pfizer en marzo de 2021. Este paciente experimenta movimientos continuos de los dedos de los pies durante las 24 horas del día; y con frecuencia pasa al menos cuatro horas en su bañera porque el baño caliente es lo único que calma la sensación eléctrica que pulsa a través de su cuerpo. Los problemas cognitivos son aún peores. Este abogado investigó los sistemas de indemnización, pero descubrió que el Programa Nacional de Indemnización por Lesiones Causadas por Vacunas (VICP) de EE UU no incluía a las personas lesionadas por las vacunas covid-19. En su lugar, se estableció un programa más costoso, opaco y menos generoso, y que se considera inferior. ¿Por qué ese doble estándar?

El programa VICP se estableció en respuesta a la Ley Nacional de Lesiones por Vacunas en la Infancia de 1986, cuyo objetivo era compensar por las lesiones muy poco frecuentes que ocurren después de aplicar las vacunas y proteger a los fabricantes de ese

tipo de responsabilidad. Este programa se financia con un impuesto especial de US\$0,75 por cada dosis de vacuna, y cubre la mayoría de las vacunas, incluidas las inmunizaciones infantiles rutinarias, pero no está disponible para las personas lesionadas por vacunas covid.

Cuando se declaró la emergencia de salud pública a principios de 2020, se activó la Ley de Preparación Pública y de Emergencia (Public Readiness and Emergency Preparedness Act) de 2005, lo que significa que cualquier lesión derivada de las medidas adoptadas para prevenir y tratar el covid -incluidos los ventiladores, los antivirales y las vacunas- tendría que ser procesada a través del Programa de Compensación de Lesiones por Contramedidas (Countermeasures Injury Compensation Program o CICP).

Los críticos dicen que el CICP es inferior al VICP en cuanto a los pagos y la forma de evaluar las reclamaciones. Sólo se indemnizan las lesiones más graves y la muerte, hay que reclamar en el plazo de un año tras la vacunación y la evidencia tiene que ser más obvia en para el programa VICP. La pérdida de ingresos en el marco del CICP se limita a US\$50.000 al año, y no se incluye ninguna indemnización por dolor o angustia emocional. En el VICP, la indemnización por pérdida de ingresos es ilimitada, y la prestación por dolor y sufrimiento puede llegar a alcanzar los US\$250.000.

Desde 1988 se han concedido indemnizaciones en el 36% de las 24.909 reclamaciones presentadas al VICP, con pagos totales de

US\$4.700 millones. En el caso del CICP, sólo se han concedido indemnizaciones en el 0,4% de las 7.547 reclamaciones presentadas, y se han pagado unos US\$6 millones. La gran mayoría (93%) de las reclamaciones al CICP se han tramitado durante la pandemia de covid, de las cuales 4.097 se deben por lesiones o muertes tras la administración de vacunas covid y 2.959 por otras contramedidas contra el covid.

Hasta la fecha en que se escribió el artículo, sólo una de las reclamaciones por covid se ha considerado indemnizable, pero todavía no se había pagado ningún dinero. En cambio, la Oficina Nacional de Seguridad en Salud de Tailandia informa de que ha indemnizado a más de 14.000 personas con alrededor de US\$50 millones para resolver las reclamaciones por lesiones causadas por la vacuna contra el covid, mediante un proceso que promete ayuda financiera rápida.

Los críticos también dicen que el CICP es menos transparente, todo se tramita en secreto y el reclamante no tiene derecho a tener un abogado pagado por el programa ni derecho a una audiencia. Los casos se resuelven mediante un proceso administrativo mientras que las VICP involucran un proceso judicial, con derecho a audiencia,

A diferencia de las reclamaciones del CICP, que se resuelven mediante un proceso administrativo, las del VICP se resuelven mediante un proceso judicial (frente a un juez independiente, la corte le paga el abogado y aun experto, y tiene derecho a apelar). El programa CICP también exige que las pruebas de causalidad sean más convincentes (fiabes, válidas, médica y científicas), mientras que el VICP solo requiere que haya mas probabilidad de certeza que lo contrario. Las reclamaciones por daños causados por las vacunas covid sólo se considerarán en el marco del VICP

después de que el secretario de Salud declare el fin de la emergencia de salud pública, y para muchas personas ya será demasiado tarde.

El programa CICP no distingue entre las vacunas autorizadas para uso en emergencia y las que cuentan con la aprobación regular.

Un pequeño grupo de senadores estadounidenses ha estado trabajando para reformar el CICP, y lograr que sus procesos y pagos sean comparables a los del VICP. También propone la creación de una comisión para identificar las lesiones causadas por una contramedida covid y permitir que se vuelvan a presentar las reclamaciones previamente rechazadas. Sin embargo, algunos consideran que sería más sencillo dirigir todas las reclamaciones por lesiones causadas por vacunas covid a través del sistema existente del VICP. Aunque a algunos les preocupa que el mundo de las reclamaciones covid pueda atascar el sistema, además habría reclamaciones que no están relacionadas con las vacunas. Además los efectos adversos de las vacunas covid todavía no son bien conocidos.

Hay una organización sin ánimo de lucro, React 19, que está creando una red de pacientes, médicos y científicos para investigar las causas subyacentes a las lesiones por vacunas y abogar por cambios legislativos para conseguir una compensación justa por las lesiones por vacunas.

Documento Fuente

1. Demasi M Covid-19: Is the US compensation scheme for vaccine injuries fit for purpose? *BMJ* 2022; 377 :o919 doi:10.1136/bmj.o919 <https://www.bmj.com/content/377/bmj.o919.full?ijkey=0rhjZ85IJCj5fg&keytype=ref>

Solicitudes y Retiros del Mercado

Quinapril. Medicamentos para la presión arterial retirados del mercado por Pfizer

Aaron Kassraie

AARP, 23 de marzo de 2022

<https://www.aarp.org/espanol/salud/enfermedades-y-tratamientos/info-2022/pfizer-retira-medicamento-para-la-presion-arterial.html>

El fabricante de medicamentos Pfizer emitió un retiro voluntario de tres medicamentos para la presión arterial de venta con receta —uno de marca y dos medicamentos genéricos— debido a la presencia de niveles elevados de una impureza que podría causar cáncer.

La impureza, N-nitroso-quinapril, se encontró en seis lotes de Accuretic, un lote de la forma genérica del quinapril y la hidroclorotiazida, y cuatro lotes de tabletas de quinapril HCL/hidroclorotiazida.

Las tabletas retiradas se envasaron en botellas de 90 unidades y se distribuyeron a mayoristas y distribuidores en todo EE UU y Puerto Rico desde noviembre del 2019 hasta marzo del 2022. Algunas fechas de vencimiento se extienden hasta el 2024. Pfizer distribuyó Accuretic, las tabletas de marca, y su filial Greenstone distribuyó las tabletas genéricas.

Hasta la fecha, Pfizer no está al tanto de ninguna reacción adversa a los medicamentos retirados del mercado. El año

pasado, dos medicamentos para la presión arterial vendidos por Lupin Pharmaceuticals fueron retirados del mercado debido a una impureza similar que causa cáncer.

Consejos para los pacientes

Los pacientes que toman los medicamentos retirados del mercado deben consultar con su proveedor de atención médica o farmacia para determinar si han retirado del mercado las tabletas afectadas. También deben hablar sobre otras opciones de tratamiento antes de dejar de tomarlas. Llama sin cargo al 888-843-0247, de lunes a viernes, de 8 a.m. a 5 p.m. (hora del este) para obtener instrucciones sobre cómo devolver el producto retirado y obtener un reembolso. Los profesionales de la salud pueden llamar a Pfizer al 800-438-1985 para preguntas médicas o para reportar reacciones adversas.

Medicamentos para la presión arterial retirados del mercado**Tabletas de Accutretic (quinapril HCl/hidroclorotiazida), 10/12,5 mg**

- NDC: 0071-3112-23, número de lote FG5379, caducidad 08/24
- NDC: 0071-0222-23, número de lote EA6686, caducidad 04/22

Tabletas de Accutretic (quinapril HCl/hidroclorotiazida), 20/12,5 mg

- NDC: 0071-5212-23, número de lote FG5381, caducidad 08/24
- NDC: 0071-0220-23, número de lote EA6665, caducidad 04/22

Tabletas de Accutretic (quinapril HCl/hidroclorotiazida), 20/25 mg

- NDC: 0071-0223-23, número de lote ET6974, caducidad 02/23

Tabletas de quinapril e hidroclorotiazida, 20/25 mg

- NDC: 59762-5225-9, número de lote FE3714, caducidad 02/23

Tabletas de quinapril HCl/hidroclorotiazida, 20/12,5 mg

- NDC: 59762-0220-1, número de lote DN6931, caducidad 03/23
- NDC: 59762-0220-1, número de lote ED3904, caducidad 03/23
- NDC: 59762-0220-1, número de lote ED3905, caducidad 03/23

Tabletas de quinapril HCL/hidroclorotiazida, 20/25 mg

- NDC: 59762-0223-1, número de lote DP3414, caducidad 02/23

¿Qué son las nitrosaminas?

La ingesta a largo plazo de N-nitroso-quinapril, un tipo de nitrosamina, puede estar relacionada con un posible aumento del riesgo de cáncer en los seres humanos. Sin embargo, no existe ningún riesgo inmediato para los pacientes que toman los medicamentos retirados del mercado, según Pfizer.

Las nitrosaminas están presentes en el agua y en alimentos como las carnes curadas y a la parrilla, los productos lácteos y las verduras. Aunque todos están expuestos a cierto nivel de nitrosaminas, la FDA estableció un límite de ingesta diaria aceptable reconocido a nivel internacional para la impureza. Para los medicamentos que contienen niveles por encima del límite de ingesta diaria aceptable, la FDA recomienda que el fabricante los retire según corresponda.

Si una persona toma un medicamento que contenga nitrosaminas en el límite diario aceptable —o por debajo del mismo— todos los días durante 70 años, no se espera que tenga un mayor riesgo de cáncer, según la FDA.

Ranitidina. Actualización sobre la suspensión de los medicamentos con ranitidina y cese de su formulación magistral

AEMPS, 4 de febrero de 2022

<https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/laaemps/2022-aemps/actualizacion-sobre-la-suspension-de-los-medicamentos-con-ranitidina-y-cese-de-su-formulacion-magistral/>

- La AEMPS informa de las alternativas a los medicamentos inyectables que contienen ranitidina, tras la suspensión de todas sus autorizaciones de comercialización
- La Agencia, como medida de precaución, informa de que se deben dejar de prescribir y elaborar fórmulas magistrales que contengan este principio activo, tanto inyectable como por vía oral, al tener el mismo riesgo de presencia de NDMA que las presentaciones comerciales suspendidas

En octubre de 2019 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informó de la retirada, como medida de precaución, de todos los lotes de ranitidina en comprimidos disponibles en el mercado, debido a la detección de la impureza N-Nitrosodimetilamina (NDMA) en algunos de los lotes analizados en la revisión I llevada a cabo a nivel europeo.

No obstante, mientras continuaba esta revisión de todos los medicamentos con ranitidina, dentro del criterio de precaución, se consideró que los medicamentos con ranitidina intravenosa podían permanecer en el mercado al ser esenciales en algunas indicaciones terapéuticas, por lo que no se procedió a su retirada del mercado.

En noviembre de 2020, de conformidad con lo establecido en la Decisión de Ejecución de la Comisión, C (2020) 8429 final2, relativa a las autorizaciones de comercialización de los medicamentos para uso humano que contienen ranitidina, se estableció la suspensión de todas sus autorizaciones nacionales por haber identificado niveles de NDMA superiores a los establecidos, en análisis realizados en distintos lotes de principio activo y producto terminado. Las condiciones para levantar la suspensión de la autorización de comercialización se recogen en el anexo III de la citada Decisión de la Comisión.

En España, todos los registros nacionales con ranitidina para administración por vía oral estaban suspendidos a fecha de la publicación de la citada decisión. Sin embargo, tal y como se recoge en el artículo 2 de la Decisión de la Comisión, se dejaba a decisión de cada Estado miembro la posibilidad de aplazar la suspensión de la autorización de dichos medicamentos cuando se consideraran críticos, según la disponibilidad de medicamentos alternativos adecuados en dicho Estado miembro.

Los medicamentos que contienen ranitidina intravenosa, al ser el único antagonista de los receptores H2 de la histamina (antiH2) endovenoso disponible en España, se consideraron esenciales en algunas indicaciones terapéuticas, tales como la prevención de hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la infusión con taxanos (paclitaxel o docetaxel), cabazitaxel y patisiran. Por ello, fueron objeto del aplazamiento de la suspensión en España.

El periodo de aplazamiento de la Decisión de la Comisión expiró con fecha de 25 de noviembre de 2021, y al no haber cumplido ningún titular de autorización de comercialización con las condiciones para evitar su suspensión, la AEMPS ha procedido a la suspensión de todos los registros nacionales que incluyen ranitidina en su composición para su administración parenteral.

Dado que la premedicación endovenosa con antiH2 es imprescindible para reducir el riesgo de las mencionadas reacciones infusionales, la AEMPS está gestionando la importación del medicamento extranjero FAMOTIDINA (2 ml) 10 mg/ml miligramo(s)/mililitro 5 unidades Suspensión inyectable. Este medicamento está disponible para estas indicaciones a través de la aplicación de Medicamentos en Situaciones Especiales (MSE).

Para el resto de casos, hay disponibles en el mercado nacional medicamentos con otros principios activos, como los inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, esomeprazol) u otros antiH₂ vía oral.

Por otra parte, se advierte de que las fórmulas magistrales tienen el mismo riesgo de presencia de NDMA que las presentaciones comerciales, actualmente suspendidas. Por lo tanto, como medida de precaución, la AEMPS informa de que no se deben elaborar fórmulas magistrales que contengan ranitidina.

En base a esta información, el procedimiento a seguir es el siguiente:

- Los médicos prescriptores no deben prescribir nuevas fórmulas magistrales que contengan ranitidina.
- Las oficinas de farmacia y servicios de farmacia no deben elaborar fórmulas magistrales que contengan ranitidina.
- Los fabricantes y/o distribuidores de principios activos deben cesar en la distribución nacional del principio activo ranitidina para su uso en formulación magistral.

Desde la AEMPS se recomienda a los pacientes que estén en tratamiento con fórmulas magistrales de ranitidina que no suspendan sus tratamientos hasta consultar con su médico, con el objetivo de que les pueda prescribir, en caso necesario, un tratamiento alternativo.

Se retiran voluntariamente las solicitudes de Ublituximab/Umbralisisb para la leucemia linfocítica crónica y el linfoma linfocítico de células pequeñas (*Ublituximab/Umbralisisb applications voluntary withdrawn for CLL and SLL indications*)

Hayley Virgil

Cancer Network, 18 de abril de 2022

<https://www.cancernetwork.com/view/ublituximab-umbralisisb-applications-voluntary-withdrawn-for-ctl-and-sll-indications>

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022; 25(2)

Tags: TG Therapeutics, U2, Ukoniq, UNITY, anti CD20, linfoma folicular, linfoma de zona marginal, linfoma folicular, obinutuzumab, Gazyva, clorambucil

TG Therapeutics ha tomado la decisión de retirar voluntariamente la solicitud de licencia biológica y la solicitud suplementaria del nuevo fármaco para ublituximab/umbralisisb en pacientes con leucemia linfocítica crónica y leucemia linfocítica de células pequeñas.

La solicitud de licencia biológica y la solicitud suplementaria de nuevo fármaco para la combinación de ublituximab y umbralisisb (Ukoniq; U2) han sido retiradas voluntariamente de una solicitud que se había presentado previamente para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica) y de la leucemia linfocítica de células pequeñas, según un comunicado de prensa emitido por TG Therapeutics, su patrocinador.

La decisión se debe a los resultados del ensayo de fase 3 UNITY- leucemia linfocítica crónica (NCT02612311), que mostró un desequilibrio creciente en la supervivencia global. Además, se ha retirado la venta de umbralisisb para las indicaciones ya aprobadas, como el linfoma de zona marginal después de una o más terapias previas anti-CD20 y el linfoma folicular después de tres o más terapias sistémicas previas. La FDA había aprobado el umbralisisb por la vía acelerada en febrero de 2021 para las indicaciones mencionadas de linfoma de zona marginal y

Asimismo, se informa de que se ha eliminado del Formulario Nacional la monografía de la fórmula magistral tipificada pediátrica FN/2017/FMT/023 Ranitidina 15mg/ml solución oral.

Referencias

Información sobre nitrosaminas para titulares de autorizaciones de comercialización: evaluación del riesgo de la presencia de impurezas de nitrosamina en todos los medicamentos de uso humano de síntesis química Nota Informativa MUH, 26/2019 disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/industria-2/2019-industria-2/informacion-sobre-nitrosaminas-para-titulares-de-autorizaciones-de-comercializacion-evaluacion-del-riesgo-de-la-presencia-de-impurezas-de-nitrosamina-en-todos-los-medicamentos-de-uso-humano-de-sintes/>

Decisión de Ejecución de la Comisión C(2020) 8429 final, de fecha de 24 de noviembre de 2020, relativa a las autorizaciones de comercialización, en el marco del artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de los medicamentos para uso humano que contienen la sustancia activa 'RANITIDINA'.

[Internet]. Comisión Europea 2020. Disponible en: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/ho27120.htm>

folicular. La decisión de retirar el umbralisisb para estas indicaciones se basa principalmente en la retirada de umbralisisb para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica.

"Nos decepcionó mucho ver que en los datos actualizados de supervivencia global había un desequilibrio creciente en la supervivencia a favor del brazo control. Consecuentemente, nosotros y nuestros asesores determinamos que debíamos retirar la solicitud de licencia biológica y la solicitud suplementaria de nuevo fármaco para umbralisisb en la leucemia linfocítica crónica. Además, tomamos la difícil decisión de retirar [umbralisisb] de la venta para las indicaciones aprobadas, la linfoma de zona marginal y folicular. Queremos dar las gracias a los pacientes, las familias y los profesionales que han colaborado con nosotros en la búsqueda de nuevas opciones de tratamiento para los pacientes con neoplasias de células B", dijo Michael S. Weiss, presidente y director ejecutivo de TG Therapeutics, en un comunicado de prensa.

El ensayo aleatorio y controlado UNITY- leucemia linfocítica crónica pretendía evaluar la eficacia de umbralisisb frente a obinutuzumab (Gazyva) y clorambucil en una población de pacientes con leucemia linfocítica crónica que no habían recibido tratamiento o que habían recaído o eran refractarios. En particular, el estudio cumplió su objetivo principal de aumentar la supervivencia sin progresión, verificada por un comité central de revisión independiente.

La FDA había manifestado su intención de revisar el perfil de riesgo/beneficio del umbralisib en el Comité Asesor de Medicamentos Oncológicos (ODAC) en relación con las solicitudes pendientes. Durante la reunión, la FDA puso de relieve varias preocupaciones, entre ellas los resultados de un primer análisis ad hoc de la supervivencia. Aunque la supervivencia global era un criterio de valoración secundario, no se incluyó en el análisis primario de acuerdo con el plan de análisis estadístico acordado y, por tanto, no se analizó ni se incluyó en las solicitudes. Además, la naturaleza ad hoc del análisis significó que faltaban datos de supervivencia o estaban desactualizados para alrededor del 15% de los pacientes. En febrero de 2022 se presentaron los resultados de supervivencia actualizados, y en este caso se habían omitido menos resultados y había más datos de supervivencia global, que destacaban una mejora con respecto a los resultados previos de supervivencia global.

Una solicitud de información realizada por la FDA volvió a poner de manifiesto un desequilibrio creciente en la SG que favorecía al brazo control y se desviaba de los hallazgos mejorados que se presentaron a la FDA en febrero de 2022. Con

la retirada de la solicitud, se ha cancelado la reunión del Comité Asesor de Medicamentos Oncológicos prevista para el 22 de abril de 2022.

"Aunque esperábamos proporcionar el umbralisib a los pacientes con leucemia linfocítica crónica, ahora esto nos permitirá centrar nuestra atención, pasión y energía en la construcción de nuestra plataforma para la esclerosis múltiple y las enfermedades autoinmunes. Tenemos pendiente nuestra solicitud de licencia biológica de ublituximab para pacientes con formas recidivantes de esclerosis múltiple y una fecha objetivo de la ley Prescription Drug User Fee Act (PDUFA) del 28 de septiembre de 2022, y estamos entusiasmados con la posibilidad de llevar ublituximab a pacientes con Rhabdomyosarcoma. Si se aprueba, creemos que el perfil diferenciado de ublituximab con una infusión de una hora será bien recibido por la comunidad [de la esclerosis múltiple]", concluyó Weiss.

Referencias

TG Therapeutics announces voluntary withdrawal of the of the BLA/sNDA for U2 to treat patients with CLL and SLL. News release. TG Therapeutics. April 15, 2022. Accessed April 18, 2022. <https://bit.ly/3Qj4GOW>

Zohydro ER es retirado del mercado

Salud y Fármacos

Tags: UBC, Zogenix, opioide, opiésico, opiáceo de acción prolongada

Zachary Brennan informa en Endpoints [1] que la empresa farmacéutica belga UCB ha comprado Zogenix por US\$1.900 millones, incluyendo su principal medicamento para la epilepsia. El controversial producto de Zogenix, Zohydro ER, que es a base de la hidrocodona, ha sido retirado del mercado .

La FDA aprobó Zohydro ER en 2013. Esta aprobación siempre fue controversial pues el comité asesor de la FDA votó 11-2 en contra de su aprobación, por no tener propiedades disuasorias de abuso. Ya en 2014, Zohydro fue noticia porque en Massachusetts se prohibió la prescripción, la solicitud, la dispensación y la administración del nuevo opioide, pero luego se anuló esa prohibición en los tribunales, ya que Zogenix argumentó que la ley federal no permitía esa prohibición. "Si la Commonwealth pudiera anular las determinaciones de la FDA y sustituirlas por sus propios requisitos, socavaría la capacidad de la FDA de poner a disposición los medicamentos para promover y proteger la salud pública", dijo el tribunal federal en su decisión.

La FDA salió a la defensa de Zohydro ER diciendo que se requieren menos dosis que cuando se administran opioides de acción corta.

Zogenix tiene un contrato de manufactura con Recro Gainesville, una empresa con sede en Georgia, y ha sido esta empresa la que ha solicitado la retirada de Zohydro. Recro Gainesville ha estado produciendo Zohydro ER desde mediados de 2021, antes lo habían hecho Persian Pharmaceuticals LLC y Curraz Pharmaceuticals (en 2019), Pernix Therapeutics entre 2015 y 2019, cuando Pernix se vendió a Curraz. Zogenix vendió Zohydro ER a Pernix therapeutics in 2015.

Documento Fuente

1. Brennan Z. Updated: Controversial opioid Zohydro ER pulled from the market. Endpoints, 1 de febrero de 2022. <https://endpts.com/zogenix-pulls-controversial-opioid-zohydro-er-from-the-market-ahead-of-ucb-acquisition/>

España. Retiran del mercado un complemento alimenticio por reacciones graves para la salud

Isabel Méndez

Sur, 4 de febrero de 2022

<https://www.diarosur.es/sociedad/salud/retiran-complemento-alimenticio-reacciones-salud-20220204161356-nt.html>

Contiene sustancias que pueden ser perjudiciales y no están declaradas en el etiquetado

Si es consumidor del complemento alimenticio Zeneley, absténgase de hacerlo, ya que puede suponer un perjuicio para su salud. La Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) ha informado de la retirada del mercado de este artículo por la presencia de tadalafilo y desmetil

carbodenafilo, que puede producir reacciones adversas de diversa gravedad para la salud.

El aviso ha llegado a través de una notificación de alerta trasladada por las autoridades sanitarias del País Vasco al Sistema Coordinado de Intercambio Rápido de Información (SCIRI), en el que se explica que Zeneley puede producir varias reacciones serias.

Esto se debe a la presencia de una sustancia activa no declarada en el etiquetado -tadalafilo y desmetil carbodenafilo, que entre otros supuestos sirve para tratar la disfunción eréctil-, que puede tener efectos farmacológicos y riesgos para la salud de las personas que lo ingieran.

El complemento Zeneley se presenta en envases de diez cápsulas que deben conservarse a temperatura ambiente.

Solicitudes y Cambios al Etiquetado/Ficha Técnica

Brolucizumab, BEOVU – **Riesgo de inflamación intraocular, vasculitis retiniana y/o oclusión vascular retiniana**
(*Risk of intraocular inflammation, retinal vasculitis and/or retinal vascular occlusion*)

Health Canada, 3 de febrero de 2022

<https://recalls-rappels.canada.ca/en/alert-recall/beovu-brolucizumab-risk-intraocular-inflammation-retinal-vasculitis-andor-retinal>

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022; 25(2)

Tags: MERLIN, DMAE, degeneración macular, aflibercept, degeneración macular neovascular, HAWK, HARRIER, brolucizumab, VEGF-A

tratamiento con BEOVU tienen un mayor riesgo y deben ser vigilados estrechamente.

Productos afectados

BEOVU, brolucizumab inyectable, 6 mg/0,05 mL solución para inyección intravítrea. Número de identificación del medicamento (DIN): 02496976

- La monografía del producto BEOVU se actualizará para reflejar las pruebas más recientes y las nuevas recomendaciones.

Antecedentes

BEOVU es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado de cadena única (scFv) dirigido contra el factor de crecimiento endotelial vascular humano (hVEGF) y está indicado para el tratamiento de la degeneración macular neovascular (húmeda) relacionada con la edad (nAMD).

Mensajes clave

- En el estudio MERLIN se observó una mayor incidencia de inflamación intraocular, incluyendo vasculitis retiniana y oclusión vascular retiniana, en pacientes que recibieron una dosis de BEOVU 6 mg cada 4 semanas (q4 semana) más allá de las 3 primeras dosis, en comparación con aflibercept 2 mg cada 4 semanas, en la degeneración macular neovascular (húmeda) relacionada con la edad.

Mayor riesgo con cuatro semanas de intervalo entre las dosis durante la fase de mantenimiento. Tras un año de tratamiento, en un estudio clínico de fase IIIa (MERLIN), los pacientes con nAMD que recibieron 6 mg de BEOVU cada 4 semanas durante el periodo de mantenimiento experimentaron una mayor incidencia de inflamación intraocular -IOI (incluyendo Retinitis Vascular RV) y oclusión vascular retiniana -RO, en comparación con los pacientes que recibieron aflibercept 2 mg cada 4 semanas (IOI: 9,3% vs 4,5%, del cual RV: 0,8% vs 0,0%; RO: 2,0% vs 0,0%). Las incidencias de IOI y RO también fueron superiores a las observadas anteriormente en los pacientes que recibieron BEOVU cada 8 o 12 semanas durante la fase de mantenimiento en los estudios clínicos pivotaes de fase III (HAWK y HARRIER).

- Se observaron más eventos de inflamación intraocular entre los pacientes que desarrollaron anticuerpos antibrolucizumab durante el tratamiento. La vasculitis retiniana y la oclusión vascular retiniana son acontecimientos inmunomediados (estudio BASICHR0049).

El intervalo entre dos dosis de BEOVU durante la fase de mantenimiento (después de las 3 primeras dosis) no debe ser inferior a 8 semanas.

- Se advierte a los profesionales de la salud de lo siguiente:

- o El tratamiento con BEOVU está contraindicado en pacientes con inflamación intraocular activa.
- o Los pacientes no deben recibir tratamiento con BEOVU 6 mg a intervalos inferiores a 8 semanas después de las 3 primeras dosis.
- o El tratamiento con BEOVU se debe interrumpir en pacientes que desarrollen vasculitis retiniana y/o oclusión vascular retiniana.
- o Según los estudios clínicos, los acontecimientos adversos relacionados con la inflamación intraocular, incluyendo la vasculitis retiniana y la oclusión vascular retiniana, se notificaron con mayor frecuencia entre los pacientes femeninos tratados con BEOVU que entre los pacientes masculinos.
- o Los pacientes con antecedentes de inflamación intraocular y/u oclusión vascular de la retina durante el año anterior al

Eventos inmunomediados. En el estudio mecanístico BASICHR0049, se recogieron muestras de sangre de 5 pacientes con vasculitis retiniana y/o oclusión vascular retiniana confirmadas de forma independiente, y de 6 pacientes control que no presentaban signos/síntomas de inflamación intraocular y seguían recibiendo BEOVU.

En las muestras de los 5 pacientes que experimentaron vasculitis retiniana y/u oclusión vascular retiniana, se identificó una respuesta inmunitaria humoral y celular contra el brolucizumab entre los 3 y 5 meses después de la última dosis de BEOVU, y de la aparición del evento. Los datos mostraron la presencia de un elevado título de anticuerpos antifármaco (ADA), con una respuesta policlonal y diversa impulsada por IgG contra múltiples epítomos de células B en la molécula de brolucizumab,

así como la activación de células de memoria T inducida por preparaciones de brolocizumab sin estrés y con estrés térmico o mecánico. También se observó un aumento de la agregación plaquetaria in vitro en presencia de brolocizumab y VEGF-A.

En las muestras del grupo de control, los ADA, cuando había, tenían títulos más bajos y sólo se detectaron respuestas marginales al inducir la activación de las células T. Además, la agregación plaquetaria in vitro fue menor en comparación con los pacientes que habían experimentado vasculitis retiniana y/o oclusión vascular retiniana.

El conjunto de los datos acumulados sobre la asociación de la inmunogenicidad emergente por el tratamiento y la inflamación intraocular, indican una relación causal entre la reacción inmunitaria emergente del tratamiento contra el brolocizumab y la "vasculitis retiniana y/o la oclusión vascular retiniana, típicamente en presencia de inflamación intraocular" relacionadas con la BEOVU.

Este hallazgo apoya la necesidad de interrumpir el tratamiento con BEOVU en los pacientes que desarrollen estos acontecimientos adversos.

Otros factores de riesgo. Se evaluaron dos bases de datos retrospectivas de EE.UU., no intervencionistas: el Registro IRIS [Estudio HEORUSV201342] y el Mapa Sanitario Komodo [Estudio HEORUSV201368], respectivamente, para comprender mejor la incidencia de acontecimientos adversos tras iniciar el tratamiento con brolocizumab durante un máximo de 6 meses en pacientes con nAMD. Los resultados de este análisis retrospectivo sugieren que los pacientes con antecedentes de inflamación intraocular y/u oclusión vascular de la retina durante el año anterior al tratamiento con BEOVU tenían más probabilidades de presentar acontecimientos similares después de la inyección de BEOVU, en comparación con los pacientes con nAMD sin antecedentes de estas afecciones.

Además, se ha observado un mayor riesgo de inflamación intraocular (incluida la vasculitis retiniana) y/o de oclusión vascular retiniana entre las mujeres, en los 2 estudios retrospectivos y en los ensayos clínicos (por ejemplo, 5,3% de mujeres frente a 3,2% de hombres en los estudios HAWK y HARRIER).

Aunque parte de esta información se ha añadido a la monografía del producto BEOVU, se harán actualizaciones adicionales para reflejar la evidencia más reciente y las nuevas recomendaciones.

Información para los consumidores

BEOVU se utiliza para tratar un trastorno ocular llamado degeneración macular neovascular (húmeda) relacionada con la

edad en adultos. La dosis recomendada es de 6 mg de BEOVU administrados mediante inyección en el ojo cada 4 semanas (mensual) durante los primeros 3 meses. Después, los pacientes pueden recibir una inyección cada 12 semanas (3 meses) o cada 8 semanas (2 meses). El médico determinará el intervalo de tratamiento en función del estado del ojo. El intervalo de tratamiento entre dos dosis de BEOVU no debe ser inferior a 8 semanas (2 meses).

Los pacientes que hayan recibido una inyección de BEOVU y que presenten enrojecimiento del ojo o empeoramiento del enrojecimiento del ojo, dolor ocular, aumento de las molestias, pérdida repentina de la visión, visión borrosa o disminuida, aumento del número de pequeñas partículas en la visión o aumento de la sensibilidad a la luz, deben informar a su médico inmediatamente. Todos estos signos y síntomas pueden ser una indicación de un efecto secundario grave del tratamiento y pueden hacer que el médico interrumpa el tratamiento con BEOVU.

Información para los profesionales de la salud

Se advierte a los profesionales de la salud de lo siguiente:

- El tratamiento con BEOVU está contraindicado en pacientes con inflamación intraocular activa.
- Los pacientes no deben ser tratados con 6 mg de BEOVU a intervalos inferiores a 8 semanas después de las 3 primeras dosis.
- El tratamiento con BEOVU debe interrumpirse en pacientes que desarrollen vasculitis retiniana y/o oclusión vascular retiniana.
- Según los estudios clínicos, los acontecimientos adversos relacionados con la inflamación intraocular, incluida la vasculitis retiniana y la oclusión vascular retiniana, se notificaron con mayor frecuencia en pacientes femeninos tratados con BEOVU que en los pacientes masculinos (por ejemplo, 5,3% de mujeres frente a 3,2% de hombres en los estudios HAWK y HARRIER).
- Los pacientes con antecedentes de inflamación intraocular y/u oclusión vascular de la retina en el año anterior al tratamiento con BEOVU tienen un mayor riesgo y deben ser vigilados estrechamente.

Aunque parte de esta información se ha añadido a la monografía del producto BEOVU, se realizarán actualizaciones adicionales para reflejar la evidencia más reciente y las nuevas recomendaciones.

Inhibidores del FNT alfa: sarcoma de Kaposi*Rev Prescrire* 2021; 30 (232): 300Traducido por Salud y Fármacos y publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2022; 25(2)**Tags:** inmunosupresor, adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, sarcoma de Kaposi

En 2020, la EMA tomó la decisión de incluir al sarcoma de Kaposi en la lista de efectos adversos del resumen de características del producto (RCP) de especialidades farmacéuticas que se basan en un inhibidor del FNT alfa: *adalimumab*, *certolizumab pegol*, *etanercept*, *golimumab* y *infliximab* (todos son inmunosupresores) [1].

Esta decisión fue motivada por la publicación de observaciones detalladas y por informes registrados en la base de datos europea de farmacovigilancia, incluyendo 37 casos con *infliximab*, 24 con *adalimumab* y 13 con *etanercept* [2,4].

El sarcoma de Kaposi es un trastorno vascular proliferativo que se manifiesta con tumores diseminados (a menudo como protuberancias) de color azul, morado o marrón, que afectan la piel, las membranas mucosas de la boca, el tracto gastrointestinal y el tracto respiratorio. Las lesiones pulmonares y gastrointestinales, o las lesiones en otros órganos viscerales son más graves que las lesiones cutáneas [5,6].

El sarcoma de Kaposi se debe a la infección por el virus de herpes humano tipo 8 (VHH-8). Algunas de sus formas se asocian a la inmunosupresión, como las que se observan en pacientes

trasplantados o en pacientes infectados por VIH que no están recibiendo un tratamiento antirretroviral eficaz [5,6].

En la práctica, los inhibidores del FNT alfa, al igual que otros inmunosupresores, conllevan el riesgo de sarcoma de Kaposi, posiblemente debido al incremento de la sensibilidad a la infección por el virus de herpes humano tipo 8 (VHH-8).

Referencias

1. European Medicines Agency “PRAC recommendations on signals. Adopted at the 6-9 July 2020 PRAC meeting” 3 August 2020. www.ema.europa.eu: 8 pages.
2. European Medicines Agency “European database of suspected adverse drug reaction reports. Infliximab + adalimumab + etanercept” www.adreports.eu accessed 17 April 2021.
3. Mariappan AL et al. “Iatrogenic Kaposi sarcoma precipitated by anti-tumor necrosis factor-Alpha (anti-TNF-alpha) therapy” *Cureus* 2021; 13 (2): 5 pages.
4. Martinez-Martinez ML et al. “Kaposi sarcoma associated with infliximab treatment” *Actas Dermosifiliogr* 2010; 101 (5): 462-464.
5. Prescrire Rédaction “(Petite) histoire du sarcome de Kaposi” *Rev Prescrire* 1999; 19 (201): 933- 935.
6. Krown SE et al. “Classic Kaposi sarcoma: Clinical features, staging, diagnosis, and treatment” + “Classic Kaposi sarcoma: Epi demiology, risk factors, pathology, and molecular pathogenesis” UpToDate. www.uptodate.com accessed 19 April 2021: 46 pages.
7. “Kaposi’s sarcoma”. In: “Martindale’s ADR Checker The Complete Drug Reference” The Pharmaceutical Press, London. www.medicinescomplete.com accessed 19 April 2021: 4 pages.

Estudio sugiere relación entre medicamentos para la disfunción eréctil y las afecciones oculares

Yolimarian Torres

Medicina y Salud Pública, 14 de abril de 2022

<https://medicinaysaludpublica.com/noticias/oftalmologia/estudio-sugiere-relacion-entre-medicamentos-para-la-disfuncion-erectil-y-las-afecciones-oculares/13773>

Editado por Salud y Fármacos

Estudio sugiere relación entre medicamentos para la disfunción eréctil y las afecciones oculares

Las personas que usan con mayor frecuencia una clase de medicamentos de venta con receta para la disfunción eréctil corren un mayor riesgo de sufrir afecciones oculares que amenazan la visión, dicen los investigadores, quienes señalan que este estudio abre un debate sobre la responsabilidad de las empresas productoras sobre la relación que tienen sus medicamentos con los problemas oculares en los hombres.

Entre los resultados destacan que los pacientes asegurados por PharMetrics Plus entre enero de 2006 y diciembre de 2020 a los que se les recetó sildenafil, tadalafilo, vardenafilo o avanafilo tenían casi el doble de probabilidades que los pacientes a los que no se les recetaron estos medicamentos de desarrollar neuropatía óptica isquémica, oclusión vascular retiniana o desprendimiento seroso de retina.

En 2020, sólo en EE UU, los médicos escribieron alrededor de 20 millones de recetas mensuales de medicamentos para la disfunción eréctil, según lo indicó el doctor en farmacia Mahyar

Etmnan, y profesor asociado de oftalmología en la Universidad de Columbia Británica, tras comentar sobre el estudio publicado en *JAMA Ophthalmology*.

Los informes anteriores, incluyendo los estudios posteriores a la comercialización que realizaron los fabricantes de medicamentos, han documentado eventos oculares. Las monografías de sildenafil, tadalafilo, vardenafilo y avanafilo advierten a los usuarios sobre la neuropatía óptica isquémica, hallaron los investigadores.

Las monografías de sildenafil, tadalafilo y vardenafilo enumeran la oclusión vascular retiniana como un posible evento adverso, pero no cuantifican el riesgo. Ninguna de las monografías de estos medicamentos menciona el desprendimiento seroso de retina.

Investigaciones anteriores han asociado estos medicamentos con la perfusión comprometida del nervio óptico. Algunos investigadores han especulado que los vasos sanguíneos de la coroides pueden sufrir una relajación del músculo liso a través de

una vía cíclica de monofosfato de guanosina que puede producir la congestión coroidea.

Los investigadores también encontraron que el riesgo era aún mayor para los pacientes a los que se les recetaron cinco o más veces estos medicamentos en comparación con los que recibieron menos de cinco recetas, lo que sugiere una respuesta a la dosis.

En base a estos hallazgos, Etminan cree que las compañías farmacéuticas deberían agregar advertencias sobre el desprendimiento seroso de la retina y la oclusión vascular de la retina en las monografías de los medicamentos.

"Por ejemplo, la neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION, por sus siglas en inglés) es una condición muy rara que ocurre con mayor frecuencia entre la población que generalmente sufre disfunción eréctil (DE), es decir, hombres mayores con enfermedades concomitantes como diabetes, dislipidemia e hipertensión, en comparación con la población general", dice el comunicado.

Debido a la naturaleza retrospectiva del análisis, Etminan reconoció que los investigadores no pudieron probar que el mayor riesgo de enfermedad ocular estuviera asociado con el uso de los medicamentos y no con alguna afección subyacente. Pero además de ajustar por los factores de riesgo conocidos, también analizaron por separado a los hombres sin hipertensión, diabetes o enfermedad de las arterias coronarias y encontraron que el riesgo de las afecciones oculares era aproximadamente el doble para los hombres que reciben recetas de estos fármacos.

Howard Pomeranz, MD, PhD, profesor de oftalmología en Northwell Health en Great Neck, Nueva York, que no participó en este estudio, dijo que sus hallazgos confirmaron una investigación similar que realizó sobre la neuropatía óptica isquémica.

Refirió que, aunque las personas que toman los medicamentos deben discutir cualquier cambio en su visión con sus médicos, no deberían preocuparse por un "tipo de tinte azulado en la visión que puede ocurrir de forma transitoria y durar desde unos pocos minutos hasta 40 o 45 minutos".

Nota de Salud y Fármacos. Un artículo publicado en Mescap [1] añade los siguientes detalles:

Entre más de 200.000 hombres que utilizan inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5I), la tasa de incidencia ajustada (IRR) para el criterio de valoración compuesto de desprendimiento seroso de retina (DSR), oclusión vascular de la retina (OVR) y neuropatía óptica isquémica (NOI) fue de 1,85 (IC del 95%: 1,41-2,42),

Cuando se analizó por resultados individuales, las IRR ajustadas fueron

- 2,58 (IC del 95%: 1,55-4,30) para la DSR
- 1,44 (IC del 95%: 0,98-2,12) para la OVR
- 2,02 (IC del 95%: 1,14-3,58) para NOI

Estos efectos adversos oculares se habían notificado anteriormente con el uso de PDE5I, pero solían ser hallazgos anecdóticos que produjeron estimaciones inexactas de estos

riesgos. "Los resultados de este estudio sugieren que las personas que utilizan regularmente PDE5Is deben ser conscientes de los efectos adversos oculares asociados con estos medicamentos y alertar a sus médicos si experimentan algún déficit visual", escribieron los autores.

Cuando Etminan y sus colegas restringieron el análisis primario a los casos sin hipertensión, diabetes o enfermedad arterial coronaria, la IRR siguió siendo alta, de 2,12 (IC del 95%: 1,34-3,43).

Aunque los hallazgos del estudio sugieren que el uso de PDE5I puede estar asociado con eventos adversos oculares graves, la causalidad no puede probarse utilizando sólo datos observacionales, concluyeron. "Futuros estudios que reduzcan los factores de confusión residuales podrían reforzar la confianza en las conclusiones relativas al uso de PDE5I y estos eventos adversos".

Los datos para este estudio proceden de la base de datos PharMetrics Plus desde enero de 2006 hasta diciembre de 2020. La cohorte del estudio incluyó a 213.033 usuarios de PDE5Is, incluyendo sildenafil (Viagra, Revatio), tadalafil (Cialis), vardenafil (Levitra) y avanafil (Stendra), que no utilizaron ninguno de los fármacos en el año anterior al ingreso en el estudio. El análisis anidado de casos y controles incluyó 278 casos de DSR, 628 de OVR y 240 de NOI así como 4.584 controles. La edad media de los grupos de casos y controles era de 64,6 años.

Los factores de riesgo eran más frecuentes en los pacientes de los casos frente a los controles: hipertensión (24,6% frente a 8,9%), diabetes (38,1% frente a 26,1%), enfermedad arterial coronaria (36,1% frente a 24,0%) y apnea del sueño (15,5% frente a 10,6%).

Un análisis que comparaba el riesgo entre los hombres que recibieron cinco o más prescripciones de PDE5I frente a los que recibieron menos de cinco prescripciones mostró una asociación dosis-respuesta con los acontecimientos adversos oculares (IRR 2,90; IC del 95%: 1,15-3,81 frente a TIR 1,74; IC del 95%: 1,10-6,77).

Cuando se analizó por resultado individual en este análisis, las IRR ajustadas fueron

- 1,90 (IC del 95%: 1,41-2,55) frente a 1,73 (IC del 95%: 1,14-2,64) para la DSR
- 2,39 (IC del 95%: 1,38-4,14) frente a 3,30 (IC del 95%: 1,48-7,38) para OVR
- 1,55 (IC del 95%: 1,00-2,40) frente a 1,25 (IC del 95%: 0,70-2,21) para la NOI

Etminan y sus colegas reconocieron que sólo disponían de datos sobre la dispensación del fármaco y no sobre el consumo real, lo que constituía una limitación del estudio.

Referencia

1. Bassett M. ED Meds Linked to Higher Risk of Ocular Adverse Events MedPage Today April 7, 2022. <https://www.medpagetoday.com/ophthalmology/generalophthalmology/98101>

Fibrosis Quística. **La MHRA destaca el riesgo de lesiones hepáticas con la terapia combinada para la fibrosis quística**
(*MHRA Highlights Liver Injury Risk with Combination Therapy for Cystic Fibrosis*)

Pavankumar Kamat

Medscape, 22 de febrero de 2022

<https://www.medscape.com/viewarticle/968905?src>

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022; 25(2)

Tags: Ivacaftor, elexacaftor, tezacaftor, Kaftrio, Vertex Pharmaceuticals, Kalydeco, alteraciones hepáticas

La Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA) del Reino Unido ha publicado una actualización sobre la seguridad de los medicamentos [1] en la que se destaca el riesgo de lesiones hepáticas graves tras el tratamiento con una terapia combinada para la fibrosis quística.

Ivacaftor/elexacaftor/tezacaftor (Kaftrio; Vertex Pharmaceuticals) en combinación con ivacaftor (Kalydeco; Vertex Pharmaceuticals) se utiliza para el tratamiento de la fibrosis quística en pacientes de 6 años o más que presenten al menos una mutación F508del en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR).

Los pacientes que reciben la combinación Kaftrio-Kalydeco tienen el riesgo de sufrir una lesión hepática grave caracterizada por elevaciones de la alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y bilirrubina total.

Las elevaciones de ALT y AST se consideran clínicamente significativas si son cinco veces superiores al límite superior de la normalidad (LSN) sin tener un aumento de los niveles de bilirrubina, o más de tres veces el LSN con bilirrubina más de dos veces superior al LSN.

Resultados de los datos de seguridad

Una revisión europea reciente de los datos de seguridad identificó un informe posterior a la comercialización de insuficiencia hepática que requirió un trasplante de hígado en un paciente que recibía la combinación Kaftrio-Kalydeco [2]. El paciente tenía una cirrosis preexistente e hipertensión portal. Además, se identificaron otros dos casos de lesiones hepáticas graves en adultos con antecedentes de enfermedad hepática.

Entre octubre de 2020 y el 12 de diciembre de 2021, la MHRA recibió 22 informes de trastornos hepáticos graves y 54 informes de hallazgos anormales en las pruebas de función hepática entre los pacientes que recibieron la combinación Kaftrio-Kalydeco en el Reino Unido.

Consejos para los médicos

Los médicos deben evaluar los niveles séricos de bilirrubina total, ALT y AST antes de iniciar el tratamiento con la combinación Kaftrio-Kalydeco y, posteriormente deben hacerlo cada 3 meses durante el primer año de tratamiento. Los pacientes con antecedentes de enfermedad hepática o con antecedentes de transaminasas elevadas deben ser controlados con mayor frecuencia.

Los médicos deben utilizar esta combinación con precaución en los pacientes que tengan una enfermedad hepática avanzada preexistente, como cirrosis o hipertensión portal, y su uso en esta población sólo se justifica si es probable que los beneficios superen los riesgos. Estos pacientes requieren una vigilancia estrecha.

En los pacientes que presenten síntomas sugestivos de lesión hepática hay que hacer una evaluación clínica inmediata y pruebas de función hepática. Si aparece una elevación significativa de las enzimas hepáticas o signos y síntomas clínicos de daño hepático, se aconseja interrumpir el tratamiento.

Cualquier sospecha de reacción adversa al medicamento debe notificarse rápidamente.

Los resúmenes de las características del producto y los folletos de información para el paciente de Kaftrio y Kalydeco se están actualizando para reflejar el riesgo de lesión hepática inducida por el fármaco asociado a la combinación.

Referencias

- MHRA. Ivacaftor, tezacaftor, elexacaftor (Kaftrio ▼) in combination with ivacaftor (Kalydeco): risk of serious liver injury; updated advice on liver function testing, 15 de febrero de 2022
<https://www.gov.uk/drug-safety-update/ivacaftor-tezacaftor-elexacaftor-kaftrio-in-combination-with-ivacaftor-kalydeco-risk-of-serious-liver-injury-updated-advice-on-liver-function-testing>
- EMA. Kaftrio. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation
https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/kaftrio-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf

Reacciones Adversas e Interacciones

Estos son los medicamentos que jamás debes combinar

ABC de Sevilla, 25 de marzo de 2022

https://sevilla.abc.es/salud/sevi-estos-medicamentos-jamas-debes-combinar-202203241027_noticia.html

Los pacientes polimedcados deben tener una correcta supervisión médica a la hora de llevar a cabo dos o más tipos de tratamientos distintos.

Todos los medicamentos tienen efectos secundarios. Por regla general, si no existe ninguna alergia al medicamento

dichos efectos son leves o casi no se perciben por el paciente. Sin embargo, hay combinaciones de diferentes medicamentos que pueden llegar a ser mortales para una persona si se lleva a cabo sin supervisión médica.

La mayoría de las personas se automedica alguna vez en la vida, ya sea para tratar un dolor de cabeza o para lidiar con algún resfriado. Más problema acarrea el automedicarse con antidepresivos, analgésicos, relajantes musculares o antifúngicos puesto que son tratamientos que deben conllevar un protocolo específico, ya que su consumo indebido puede acarrear perjuicios para la salud. Más peligro existe cuando el paciente es polimedicado.

La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA), responsable de la regulación de alimentos, fármacos y cosméticos en este país, ha alertado del peligro de cinco combinaciones de medicamentos que no deben realizarse bajo ningún concepto.

- **Analgésicos opioides y relajantes musculares:** ambos medicamentos disminuyen los niveles de respiración, de ahí el peligro de combinar ambos y exponerse a un efecto potenciador que podría comprometer la salud del paciente.

- **Anticoagulantes y aspirina:** ambos medicamentos afectan a la capacidad de coagulación de la sangre. El primero inhibe la producción de factores de coagulación mientras

que la aspirina también afecta a la capacidad de coagular de la sangre, combinados podrían provocar hemorragias severas.

- **Betabloqueantes e insulina:** los primeros son un tipo de medicamento que se usa, sobre todo, como tratamiento para personas que han sufrido un infarto de miocardio. Se usa para controlar la presión arterial, pero si se combina con la insulina se potencia la hipoglucemia, lo cual podría ser mortal para una persona con diabetes.

- **Antiepilépticos y antifúngicos:** combinando ambos tratamientos se corre el riesgo de que se inhiba la degradación del antiepiléptico en el hígado, lo que podría conllevar alteraciones mentales.

- **Combinar dos fármacos similares:** se conseguirá potenciar la función del medicamento, se experimentará unos resultados más fuertes de los esperados. Cabe recordar que todos los tratamientos deben seguirse bajo las pautas que el médico especifica para evitar daños irreparables en el organismo.

Efectos adversos de 4 medicamentos aprobados en 2021 (*Adverse effects of 4 drugs approved in 2021*)

Saleh N

MDLinx, 13 de enero de 2022

<https://www.mdlinx.com/article/adverse-effects-of-4-drugs-approved-in-2021/5ScBye2OFykzbigRt0TtQ>

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022; 25(2)

Tags: efgartigimod, Vyvgart, pafolacianina, Cytalux, maribavir, Livtensity, ropeginterferón, Besremi, miastenia gravis, cáncer de ovario, citomegalovirus, policitemia vera

Según el Manual Merck, entre el 5 y el 7% de las hospitalizaciones en EE UU se deben a los efectos adversos de los medicamentos. Además, se desarrollan reacciones adversas en entre el 10% y el 20% de las hospitalizaciones, de las cuales entre el 10% y el 20% son graves. Estas estadísticas no reflejan las reacciones adversas a los medicamentos que se producen en los entornos ambulatorios y en las residencias de ancianos.

Desgraciadamente, la comercialización de nuevos fármacos se acompaña de la posibilidad de eventos adversos (EA).

Efgartigimod (Vyvgart)

La FDA aprobó el efgartigimod el 17 de diciembre de 2021. El fármaco está indicado para el tratamiento de la miastenia gravis en los pacientes que son positivos al anticuerpo contra el receptor de acetilcolina (AChR).

Efgartigimod pertenece a una nueva clase de fármacos y es un fragmento de anticuerpo que se une al receptor Fc neonatal (FcRn). De este modo, impide que el FcRn recicle la inmunoglobulina G en circulación. Disminuye los niveles del AChR anormal y de otros anticuerpos IgG. Cabe destacar que los anticuerpos AChR anormales están presentes en la miastenia gravis.

En un ensayo controlado aleatorio de 26 semanas, 167 pacientes recibieron efgartigimod o placebo. Durante el tratamiento inicial,

los pacientes con miastenia gravis que tenían anticuerpos AChR tuvieron más probabilidades de responder que los controles (68% frente al 30%, respectivamente). Estos pacientes también mostraron mejoras en la debilidad muscular en comparación con los controles.

Los EA más frecuentes fueron las infecciones del tracto respiratorio/urinario y el dolor de cabeza. Estos efectos se derivan del modo en que el agente afecta los niveles de anticuerpos, ya que una disminución de éstos aumenta la susceptibilidad a las infecciones. Otros efectos adversos fueron la hinchazón de los párpados, el sarpullido y la dificultad para respirar.

En los casos de hipersensibilidad o infección, se debe interrumpir la infusión e iniciar una terapia adecuada.

Pafolacianina (Cytalux)

La pafolacianina, aprobada el 29 de noviembre de 2021, se utiliza para obtener imágenes que ayudan a los cirujanos a aislar las lesiones de cáncer de ovario. Normalmente, estos tumores son difíciles de identificar durante la cirugía. La pafolacianina se administra por vía intravenosa antes de la cirugía.

Antes de su aprobación por la FDA, este agente había recibido designaciones de medicamento huérfano, prioritario y de aprobación por la vía rápida.

Este fármaco actúa uniéndose a los receptores de folato, que en caso de cáncer de ovario se transcriben en exceso. Cuando se unen, el compuesto brilla bajo la luz fluorescente, ayudando al

cirujano a aislar el tejido canceroso. La intervención normal consiste en la obtención de imágenes preoperatorias o su identificación bajo luz normal o por palpación.

En un ensayo aleatorio en el que participaron 134 mujeres, la pafolacianina detectó al menos una lesión no observada a través de la inspección visual o táctil estándar en el 26,9% de las pacientes.

Los EA más frecuentes se relacionaron con la infusión, e incluían náuseas, vómitos, dolor abdominal y picor. Este fármaco también puede ser teratogénico, y debe evitarse el uso de folato o ácido fólico durante las 48 horas siguientes a su administración. Cabe destacar que existe la posibilidad de obtener resultados falsos positivos y falsos negativos cuando se utiliza este agente durante la cirugía.

Maribavir (Livtency)

Maribavir, aprobado el 23 de noviembre de 2021, es el primer fármaco para tratar a adultos y niños con infección por citomegalovirus (CMV) postrasplante que no responde a los tratamientos antivirales existentes. Bloquea la replicación del CMV a través de la enzima pUL97 del citomegalovirus humano.

El CMV es un tipo de virus herpes que suele infectar a los pacientes después de un trasplante de órganos o de células madre. La infección por CMV puede provocar la enfermedad por CMV, que puede causar la pérdida del órgano trasplantado y la muerte.

Un ensayo de fase 3 respaldó la eficacia del maribavir. El criterio de valoración principal fueron los niveles de ADN del CMV en plasma al final de las ocho semanas de tratamiento. De los 235 pacientes que recibieron el agente experimental, el 56% tenía concentraciones no medibles de ADN del CMV, en comparación con el 24% de los 117 participantes tratados con otros antivirales.

Los EA incluyeron alteraciones del gusto, náuseas, vómitos y diarrea, entre otros. Es posible que se produzcan interacciones farmacológicas con los antivirales ganciclovir y valganciclovir, lo que impediría la coadministración. Debe vigilarse la resistencia al agente en aquellos que no responden al tratamiento o en los que recaen.

Antes de la aprobación de la FDA, este fármaco recibió designaciones de terapia innovadora y de revisión prioritaria.

Ropeginterferón alfa-2b (Besremi)

El biológico ropeginterferón alfa-2b es un inyectable indicado en los adultos con policitemia vera. Aprobado el 12 de noviembre de 2021, el ropeginterferón alfa-2b es el primer fármaco que toman los pacientes, a pesar de haber recibido otros tratamientos previos, ya que es el primer interferón desarrollado para tratar la policitemia vera.

Dado que la policitemia vera implica la sobreproducción de glóbulos rojos, que pueden formar coágulos, el tratamiento suele consistir en flebotomías y agentes que disminuyen el recuento de células sanguíneas. El ropeginterferón alfa-2b se administra inicialmente por vía subcutánea cada dos semanas durante un año, y después una vez cada cuatro semanas. Se supone que disminuye los recuentos de glóbulos rojos al unirse a receptores específicos del organismo y desencadenar reacciones en cadena que reducen la producción de células sanguíneas en la médula ósea.

En un ensayo de un solo brazo con 51 adultos, los participantes recibieron este agente durante una media de 5 años. La terapia provocó una respuesta hematológica completa, es decir, un volumen de glóbulos rojos inferior al 45% sin flebotomía, en el 61% de los participantes. Además, la respuesta hematológica normal se definió como recuentos de glóbulos blancos y plaquetas dentro de los límites normales, un tamaño normal del bazo y la ausencia de coágulos sanguíneos.

Los EA incluyen elevación de las enzimas hepáticas, disminución de los recuentos de glóbulos blancos/plaquetas, dolor articular e infección de las vías respiratorias superiores, así como depresión, ataques isquémicos transitorios (AIT), infecciones del tracto urinario y depresión.

Cabe destacar que los productos a base de interferón alfa pueden provocar complicaciones potencialmente letales, como isquemia, trastornos autoinmunes, afecciones neuropsiquiátricas e infecciones. Los pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos graves no deben tomar el fármaco. Las mujeres embarazadas o que tienen alergias también deben evitar el fármaco.

Nota de Salud y Fármacos. Hay que recordar que el perfil de seguridad de los medicamentos nuevos no se conoce en detalle, y algunos de ellos se retiran al poco tiempo del mercado. Public Citizen y Salud y Fármacos recomiendan esperar siete años antes de utilizar medicamentos nuevos, porque esos años de permanencia en el mercado permiten conocer su perfil de seguridad.

Antidepresivos serotoninérgicos: hemorragia posparto

Rev Prescrire 2021; 30 (232): 295-296

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022; 25(2)

Tags: SSRI, fluoxetina, depresión, ansiedad, citalopram, escitalopram, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, venlafaxina, milnacipran

Los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los antidepresivos serotoninérgicos en

general aumentan el riesgo de hemorragias, incluyendo las hemorragias posparto.

Los antidepresivos inhibidores “selectivos” de la recaptación de serotonina (ISRS), como *fluoxetina*, aumentan el riesgo de hemorragia, incluyendo hemorragias digestivas, hemorragias cerebrales y hemorragias posparto [1,2]. Este artículo presenta

los resultados principales de dos estudios de cohorte sobre las hemorragias posparto, publicados en 2020 [3,4].

Aproximadamente el doble de casos de hemorragias posparto con dosis altas de antidepresivos serotoninérgicos. Un estudio en EE UU analizó los datos de 27.621 embarazos registrados en la base de datos de un seguro médico privado. En 15.041 embarazos, se dispensó al menos un antidepresivo, y, en casi dos tercios de los casos, se trataba de un ISRS que se utilizó como monoterapia. En los 12.580 embarazos restantes, las mujeres tenían un diagnóstico de depresión, ansiedad, o ambos, pero no se utilizó ningún antidepresivo.

Se identificaron un total de 455 casos de hemorragia posparto. Ocurrió en 7,3% de las 424 mujeres que recibieron una dosis alta de antidepresivos durante todo el embarazo, frente a 3,4% de las 4.949 mujeres con depresión que no fueron tratadas con antidepresivos, y a 2,7% de las 9.406 mujeres con ansiedad que no fueron tratadas con antidepresivos. Las dosis más altas de antidepresivos parecen estar asociadas a un mayor riesgo de hemorragia posparto. En comparación con las mujeres que tomaban dosis bajas de antidepresivos y los discontinuaron al comienzo del embarazo, y ajustando por diversos factores, el riesgo relativo (RR) estimado de hemorragia posparto fue 1,32 en las mujeres expuestas al equivalente de 10 mg de *fluoxetina* por día (intervalo de confianza de 95% (IC95) 1,05-1,66), y 2,51 en las que se expusieron a 75 mg por día (IC95 1,69-3,71) [3].

Un estudio de cohorte publicado en 2020, que uso datos del registro nacional de embarazos de Suecia, produjo resultados similares. El estudio incluyó a más de 300.000 mujeres que dieron a luz entre enero de 2013 y julio de 2017: 296.678 de ellas no habían sido expuestas a un ISRS, ni antes ni durante el embarazo; 8.643 informaron haber tomado un ISRS durante el embarazo; y 28.672 padecían o habían padecido una enfermedad psiquiátrica, pero no habían tomado ISRS durante el embarazo. La hemorragia posparto —que definimos como la pérdida de sangre que excede los 1.000 ml durante las primeras dos horas después del parto— ocurrió en 9,1% de las mujeres tratadas con ISRS; en 7,6% de las mujeres con una enfermedad psiquiátrica, pero sin exposición a un ISRS; y en 7,0% de las mujeres que no tenían enfermedades psiquiátricas ni estaban siendo tratadas con un ISRS. En otras palabras, en comparación con las mujeres que no tenían enfermedades psiquiátricas ni habían sido expuestas a un ISRS, las mujeres que tomaron un ISRS durante el embarazo parecían tener un riesgo estadísticamente mayor de hemorragia posparto (razón de posibilidades (OR) 1,34; IC95 1,24-1,44); también las que habían padecido una enfermedad psiquiátrica (OR 1,09; IC95 1,04-1,14) [4].

Hemorragias vinculadas a los efectos serotoninérgicos de muchos antidepresivos. Muchos antidepresivos pueden provocar hemorragias, en especial los ISRS y los inhibidores de la recaptación de la serotonina y la noradrenalina, como *venlafaxina* o *duloxetina* [5-7]. Por ejemplo, en 2019, un estudio de cohorte demostró un aumento de la incidencia de hemorragia posparto en aproximadamente 1000 mujeres expuestas a *duloxetina* durante etapas avanzadas del embarazo [5,7].

En octubre de 2020, el Comité europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) consideró que el riesgo de hemorragia posparto se debería mencionar en los resúmenes de

características del producto (RCP) de los medicamentos que contienen ISRS: *citalopram*, *escitalopram*, *fluoxetina*, *fluvoxamina*, *paroxetina* y *sertralina*, o los antidepresivos inhibidores de la recaptación de la serotonina o la noradrenalina *venlafaxina* y *milnacipran* [8].

El mecanismo propuesto es que estos medicamentos inhiben la recaptación de serotonina por las plaquetas. Por lo tanto, cuando hay una hemorragia, las plaquetas con deficiencia de serotonina liberan muy poca serotonina para activar otras plaquetas, lo que prolonga el sangrado [1,2,7,9-11].

El riesgo de hemorragia posparto aumenta mientras más cercana es la exposición al momento del parto y mientras más alta sea la dosis [3,9,12].

En la práctica, la hemorragia posparto es una de las causas principales de muerte materna [13,14]. Este efecto adverso es tan grave que se debe tener en cuenta cuando se usan antidepresivos durante el embarazo para tratar la depresión preparto o como parte de un tratamiento a largo plazo de trastornos del estado de ánimo. Además de causar o empeorar la hemorragia posparto, los antidepresivos serotoninérgicos, cuando se toman durante el embarazo, tienen otros efectos adversos bien conocidos, como toxicidad neonatal, síntomas de abstinencia e hipertensión arterial pulmonar, y probablemente también aumenten la incidencia de malformaciones y trastornos neuropsiquiátricos [1,15,16].

Cuando el uso de un antidepresivo serotoninérgico parece justificado a pesar de los riesgos y la mujer que los toma está plenamente consciente de esos riesgos, es útil determinar la dosis efectiva más baja.

Hemorragia posparto provocada por medicamentos

La hemorragia posparto se asocia al parto, y es una de las primeras causas de mortalidad materna. Normalmente ocurre en el período inmediatamente posterior al parto, cuando se expulsa la placenta y las membranas fetales. A menudo, la causa es la atonía uterina, cuando el útero no puede contraerse después del parto. Otras causas de hemorragia posparto son la retención de fragmentos de placenta, traumatismos del tracto genital y trastornos de la coagulación [1-3].

En ocasiones, la hemorragia posparto se debe a un medicamento. Para 2021, los medicamentos que se sabe que provocan o agravan la hemorragia posparto son principalmente los que aumentan el riesgo de hemorragia o atonía uterina, tales como: heparinas y otros antitrombóticos; antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo *aspirina*; tocolíticos; antidepresivos inhibidores “selectivos” de la recaptación de serotonina (ISRS) y antidepresivos inhibidores de la recaptación de noradrenalina (SNRI), como *duloxetina* y *venlafaxina*; triptanos; algunas cefalosporinas; e inductores enzimáticos, como *rifampicin* y antiépilépticos [4].

En la práctica, algunos casos de hemorragia posparto probablemente podrían prevenirse si se evalúa la medicación que la mujer está tomando a medida que se acerca el parto y se hacen los cambios que exige la situación cuando es necesario.

Referencias

1. "Postpartum haemorrhage" + "Nonsteroidal anti-inflammatory drugs" + "Aspirin" + "Benzylpenicillin" + "Valproate". In: "Martindale The Complete Drug Reference" The Pharmaceutical Press, London. www.medicinescomplete.com accessed 10 July 2021: 140 pages.
2. Belfort MA et al. "Overview of postpartum hemorrhage" UpToDate. www.uptodate.com accessed 10 July 2021: 31 pages.
3. Belfort MA et al. "Secondary (late) post partum hemorrhage" UpToDate. www.uptodate.com accessed 10 July 2021: 6 pages.
4. Prescrire Rédaction "Hémorragies du post-partum d'origine médicamenteuse" *Rev Prescrire* 2021; 41 (455): 669-673.
5. matched cohort study" *BMC Pregnancy Childbirth* 2017; 17 (1): 166.
7. Prescrire Rédaction "Duloxétine: hémorragies de la délivrance" *Rev Prescrire* 2020; 40 (436): 111.
8. EMA "PRAC recommendations on signals - Adopted at the 28 September-1 October 2020 PRAC meeting - Citalopram; desvenlafaxine; escitalopram; fluoxetine; fluvoxamine; milnacipran; paroxetine; sertraline; venlafaxine; vortioxetine – Postpartum haemorrhage" 26 October 2020: 8 pages.
9. Gadot Y et al. "The use of antidepressants in pregnancy: focus on maternal risks" *J Obstet Gynaecol Can* 2015; 37 (1): 56-63.
10. David DJ and Gardier AM "Les bases de pharmacologie fondamentale du système sérotoninergique: application à la réponse anti-dépressive" *Encéphale* 2016; 42 (3): 255-263.
11. Gachet C "Les mécanismes moléculaires de l'activation plaquettaire" *Bull Acad Natl Méd* 2013; 197 (2): 361-373.
12. Jiang HY et al. "Antidepressant use during pregnancy and risk of postpartum hemorrhage: a systematic review and meta-analysis" *J Psychiatr Res* 2016; 83: 160-167.
13. Belfort MA et al. "Overview of postpartum hemorrhage" UpToDate. www.uptodate.com accessed 11 April 2021: 8 pages.
14. INSERM Santé publique France "Les morts maternelles en France: mieux comprendre pour mieux prévenir. 6ème rapport de l'enquête nationale confidentielle sur les morts maternelles (ENCMM) 2013-2015" January 2021: 237 pages.
15. Prescrire Editorial Staff "SSRI antidepressants in utero: pulmonary hypertension" *Prescrire Int* 2014; 23 (154): 268.
16. Prescrire Editorial Staff "SSRI antidepressants and pregnancy: long-term neuropsychiatric disorders in exposed children? (continued)" *Prescrire Int* 2021; 30 (222): 16-18.

Búsqueda de la literatura hasta el 13 de julio de 2021

1. Prescrire Editorial Staff "SSRI antidepressants: postpartum haemorrhage" *Prescrire Int* 2014; 23 (151): 186.
2. Prescrire Rédaction "Antidépresseurs inhibiteurs dits sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRS): fluoxétine, etc." *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2021.
3. Palmsten K et al. "Patterns of prenatal antidepressant exposure and risk of preeclampsia and postpartum haemorrhage" *Paediatr Perinat Epidemiol* 2020; 34 (5): 597-606 + supplementary material: 4 pages.
4. Skalkidou A et al. "SSRI use during pregnancy and risk for postpartum haemorrhage: a national register-based cohort study in Sweden" *BJOG* 2020; 127 (11): 1366-1373.
5. Huybrechts KF et al. "Maternal and fetal outcomes following exposure to duloxetine in pregnancy: cohort study" *BMJ* 2020; 368: m237, 11 pages.
6. Heller HM et al. "Increased postpartum haemorrhage, the possible relation with serotonergic and other psychopharmacological drugs: a

Atorvastatina. Rabdomiólisis por atorvastatina: Utilidad de la determinación de los polimorfismos genéticos

Villaverde Piñeiro L, Pérez Castro A, Ares Castro-Conde B, Cachafeiro Pin AL.

Farm Hosp. 2022;46(2):96-7.

<https://revistafarmaciahospitalaria.sefh.es/gdcr/index.php/fh/article/view/11847/pdf11847esp>

Sra. Directora:

Las rabdomiólisis por estatinas representan entre 1 y 3 casos por 100.000 pacientes/año [1].

En la práctica clínica es bien conocida la importancia de la insuficiencia hepática o interacciones medicamentosas a la hora de prescribir estatinas. Menos conocido es que la variabilidad interindividual, polimorfismos genéticos a nivel de CYP3A4, CYP2C9 y SLCO1B1 (gen codificador del OATP1B1), puede afectar a la eficacia y seguridad de las mismas [2].

El polimorfismo c.521T > C (rs4149056) ha sido asociado con concentraciones plasmáticas elevadas de estatinas, incrementando el riesgo de miopatía [3].

Presentamos un caso de una paciente de 84 años con independencia funcional (índice de Barthel 100, índice de Lawton 8), sin deterioro cognitivo, hipertensa y hospitalizada por síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST con enfermedad de dos vasos, realizándose una intervención coronaria percutánea con implante de dos stents. Desde el alta sigue tratamiento con clopidogrel 75 mg, ácido acetilsalicílico 100 mg, pantoprazol 20 mg, ramipril 5 mg, bisoprolol 2,5 mg, zolpidem 10 mg y atorvastatina 80 mg. Ingresa a los 25 días por dolor incapacitante en el glúteo derecho con irradiación hacia la pierna homolateral. Recibió tratamiento, desde Atención Primaria, con betametasona intramuscular, gabapentina y

oxicodona, a pesar de lo que se intensifica la sintomatología, imposibilitando la deambulación y limitando la bipedestación. En el estudio radiológico se descartaron fracturas agudas. En la analítica al ingreso destaca creatinina 1,32 mg/dl, aspartato-aminotransferasa 991 UI/l, alanina-aminotransferasa 477 UI/l y creatinina-cinasa 28.290 UI/l. Se suspende la estatina, se inicia fluidoterapia, analgesia y se solicita una resonancia magnética (no realizada por desenlace). Tras 48 horas, presenta empeoramiento clínico con inestabilidad hemodinámica y dolor abdominal intenso, y se solicita una tomografía computarizada de abdomen, sin hallazgos concluyentes. Se realiza tratamiento intensivo en planta, con evolución desfavorable y fallecimiento.

Se determinó el polimorfismo genético expresando actividad normal para los CYP2C9/3A4 y UGT1A1 e intermedia para SLCO1B1 1A*/5, genotipo [V174A] (rs4149056).

Se evaluó la causalidad entre rabdomiólisis y atorvastatina aplicando el algoritmo de Naranjo, clasificando la reacción adversa como definitiva. Fue notificada al Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano.

Las características de la paciente que incrementan el riesgo de miopatía son: edad avanzada, sexo femenino, dosis elevada de estatina, prescripción de estatina lipófila (atorvastatina) [4] y el fenotipo metabolizador intermedio para SLCO1B1, cuya actividad metabolizadora, estimada en un 35% de la normal, se

traduce en obtención de concentraciones plasmáticas superiores de atorvastatina.

De la medicación concomitante, ningún medicamento presenta riesgo de rabdomiólisis. Tras la revisión de las interacciones, existió independencia con respecto a genotipos SLCO1B1 c.521T> C, CYP2C9/3A4 y UGT1A1 para el resto de los medicamentos prescritos.

La eficacia de las estatinas tras un infarto de miocardio en mayores de 80 años ha mostrado resultados dispares. Se recomiendan si la expectativa de vida supera los 3 años, escasa comorbilidad, buena capacidad funcional y ausencia de trastorno cognitivo importante, vigilando la sintomatología de miopatía [5]. Son necesarios nuevos estudios para conocer si la valoración de fragilidad y ajuste de dosis de estatinas pueden reducir la morbimortalidad asociada al tratamiento en población anciana.

El camino a seguir con las estatinas es la individualización posológica, teniendo en cuenta la determinación de polimorfismos genéticos para identificar pacientes con riesgo de miopatía o rabdomiólisis y adecuar la posología de la estatina, seleccionar la estatina a prescribir según su metabolismo o desaconsejar su uso, según el fenotipo obtenido.

Dado el elevado número de pacientes tratados con estatinas a dosis intensivas, subyace estratificar en cuáles resultaría de mayor utilidad su determinación, pudiendo ser apropiado en pacientes con antecedentes familiares de enfermedad

cardiovascular o historia de reacciones adversas a estatinas. De este modo, y mediante la colaboración multidisciplinar, podremos conseguir tratamientos más efectivos y seguros para nuestros pacientes.

Se obtuvo el consentimiento informado para la publicación de esta carta.

Referencias

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimoneta L, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88.
2. García-Sabina A, Gulín-Dávila J, Sempere-Serrano P, González-Juanatey C, Martínez-Pacheco R. Consideraciones específicas en la prescripción e intercambio terapéutico de estatinas. *Farm Hosp*. 2012;36(2):97-108. DOI: 10.1016/j.farma.2011.02.010
3. Robledo M, Torres I, Manrique R, Duque M, Gallo JE. Utilidad del gen SLCO1B1 como marcador de interés en la farmacogenómica de las estatinas. *Rev Colomb Cardiol*. 2019;26(1):24-30. DOI: 10.1016/j.rccar.2018.05.006
4. Forcadell-Peris MJ, Diego-Cabanes C. Rabdomiólisis secundaria a simvastatina y fenofibrato. *Semergen*. 2014;40(4):91-4. DOI: 10.1016/j.semern.2014.01.007
5. Gränsbo K, Melander O, Wallentin L, Lindbäck J, Stenestrand U, Carlsson J, et al. Cardiovascular and cancer mortality in very elderly post-myocardial infarction patients receiving statin treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1362-9. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.01.013

Daptomicina. Mioclonías por daptomicina: a propósito de un caso

Scolari M, Pellegrini D

Revista de la Asociación Argentina de Farmacéuticos Hospitalarios (AAFH) 2021; 8 (1): 46

<https://aafh.org.ar/upload1/gUzNwvllfzAHi16HNkLLiA8ocO5GBnxYfTESh7bn.pdf>

Introducción: Daptomicina (DP) es un antibiótico eficaz en el tratamiento de la endocarditis infecciosa e infecciones de piel causadas por patógenos gram positivos, incluyendo el *Staphylococcus aureus* meticilinoresistente (SAMR). Su perfil de seguridad es, en general, aceptable mostrando como principal reacción adversa (RAM) la elevación de la creatinofosfoquinasa (CPK), a menudo asociada a mialgias, con escasos reportes en otros sistemas de órganos. Se presenta el caso de un paciente que experimentó mioclonías (MC) asociadas al uso de DP.

Presentación de lo observado: Varón de 80 años de edad con antecedentes de hipertensión, diabetes tipo 2, insuficiencia renal crónica, fibrilación auricular y marcapasos por enfermedad del nodo sinusal. Ingresó por enfermedad por SARS-CoV-2 grave con necesidad de monitoreo en terapia intensiva. Evolucionó con síndrome febril interpretado como neumonía intrahospitalaria sin rescate microbiológico, completando 7 días de meropenem y vancomicina (VCM). Por persistencia febril se realizó ecocardiograma transesofágico diagnosticándose endocarditis infecciosa de válvula aórtica. Se inició cefepime y VCM. Por necesidad de tratamiento empírico prolongado con cobertura para SAMR y la fragilidad renal del paciente, se rotó VCM a DP (10mg/kg/día). Al día 6 de tratamiento con DP, el paciente presentó MC en miembros inferiores. Tras descartar causas metabólicas y orgánicas que explicaran el cuadro, se consultó al servicio de farmacia por causas farmacológicas. Indicaciones

médicas: cefepime, DP, pantoprazol, rivaroxaban, cilostazol, amlodipina, ezetimibe, fenofibrato, tamsulosina e insulina detemir.

Tras el análisis de la prescripción y la búsqueda bibliográfica, el farmacéutico de la sala señaló a cefepime y DP como posibles causales, sugiriendo retirar DP en primera instancia, por haber sido el último medicamento indicado. Por consenso con clínica médica se suspendió DP y se volvió a VCM, con remisión de las MC. Por deterioro progresivo de la función renal y dosaje supramáximo de VCM, ésta fue suspendida nuevamente. Tras 5 días, se decidió volver a DP (8mg/kg/día). Luego de la primera infusión, se observaron MC en miembros superiores e inferiores que posteriormente abarcaron resto del cuerpo. Tras nueva suspensión de la DP, las MC mejoraron paulatinamente, afectando el sueño. Se realizaron electroencefalogramas seriados sin alteraciones significativas interpretándose el evento como MC secundarias a DP. En ambas exposiciones el valor de CPK fue normal. Se observó mejoría visible del cuadro luego de 7 días de suspender dicho fármaco. El análisis de causalidad por algoritmo de Naranjo arrojó un puntaje de 8 puntos (probable) para esta RAM y se notificó al sistema de farmacovigilancia (FVG).

Discusión: El ejercicio continuo de la FVG permite establecer el perfil de seguridad real de los fármacos comercializados. Las

RAM habituales de la DP suelen ser leves, aunque se han descrito algunas menos frecuentes, pero más graves, como la neumonía eosinofílica y la rabdomiolisis. La neurotoxicidad por DP es un fenómeno infrecuente. La búsqueda realizada por farmacia en el contexto del presente caso, mostró que ésta se presenta de manera heterogénea. Algunos autores describieron parálisis del nervio ciático poplíteo y síndrome de encefalopatía posterior reversible por DP. Si bien no hemos dado con publicaciones de RAM como la nuestra, la base de datos de la OMS, Vigiaccess, reporta la MC o temblor por DP con un

porcentaje del 2%. Este hecho destaca la importancia de la difusión de los efectos adversos infrecuentes de los fármacos para fortalecer el conocimiento de la forma de presentación de los mismos y su incidencia real. Esto es posible mediante programas de FVG sólidos y el trabajo conjunto del equipo sanitario en la notificación de las RAM. Consideramos nuestro caso un aporte importante a la construcción del perfil de seguridad de la DP y un ejemplo de la sinergia entre farmacéuticos y médicos, en favor de este objetivo.

Dipirona. El analgésico dipirona afecta a los resultados de la gestación y a los criterios de valoración sensibles a los factores endocrinos en ratas hembras y machos.

(The analgesic dipyrone affects pregnancy outcomes and endocrine-sensitive endpoints in female and male offspring rats)

Tapias Passoni M, Krebs Ribeiro DC, França de Almeida SC et al.

Toxicological Sciences, 2022; kfac016, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac016>

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022; 25(2)*

Resumen

La dipirona es un fármaco analgésico y antipirético que se usa con frecuencia en muchos países. Aunque generalmente no se recomienda durante el embarazo, se sabe que muchas mujeres utilizan la dipirona durante el periodo de gestación.

En este estudio, investigamos los efectos endocrinos y reproductivos de la dipirona en ratas hembras y machos expuestas in útero desde los días 10-21 de gestación. Las ratas preñadas fueron tratadas con dipirona en dosis de 25, 75 y 225 mg/kg/día por vía oral. En las crías se evaluaron los siguientes hitos de desarrollo -índice anogenital (IAG), número de pezones, apertura vaginal, primer celo y separación prepucial-. En la edad adulta se evaluaron parámetros reproductivos, como la regularidad del ciclo estral, la producción diaria de espermatozoides, el peso y la histopatología de los órganos reproductivos, los niveles de hormonas esteroideas y la expresión genética de determinados marcadores de la función reproductiva.

En la dosis más alta, la dipirona indujo un aumento significativo de las pérdidas postimplantatorias/muerte fetal y el retraso del parto en las madres. Las crías expuestas in útero a la dosis más alta también mostraron cambios significativos en algunos marcadores de alteración endocrina durante los primeros años de vida, en particular un aumento de la IAG en las hembras, lo que indica un efecto proandrogénico, y una mayor tasa de retención de pezones en los machos, lo que indica una respuesta antiandrogénica. No se observaron cambios en los marcadores de inicio de la pubertad ni en los parámetros reproductivos en la edad adulta.

Estos resultados sugieren que la exposición a dosis terapéuticamente relevantes de dipirona puede inducir efectos alteradores endocrinos leves que pueden detectarse al final del embarazo y al principio de la vida. Estos efectos pueden ser relevantes teniendo en cuenta el uso de la dipirona por las mujeres embarazadas y la posibilidad de coexposiciones con otros disruptores endocrinos.

Everolimus, sirolimus, temsirolimus: osteonecrosis de mandíbula

Rev Prescrire 2021; 30 (232): 301

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022; 25(2)*

Tags: cáncer de mama, hueso alveolar, antineoplásico, bifosfonatos, bevacizumab, aflibercept, sunitinib, denosumab y corticosteroides

En 2020, el centro de farmacovigilancia de la OMS identificó en su base de datos 117 informes de osteonecrosis de mandíbula atribuida a *everolimus*. Este número fue claramente mayor que el número promedio de osteonecrosis de mandíbula por medicamento que se informa en esta base de datos, lo que constituye una señal de seguridad. La mayoría de los pacientes fueron mujeres (mediana de edad de 64 años) que estaban siendo tratadas por cáncer de mama. En promedio, el plazo desde el inicio del tratamiento con *everolimus* hasta la aparición de la osteonecrosis fue de 31 semanas [1].

Se han publicado algunos informes detallados que implican a *temsirolimus* (un precursor de *sirolimus*) y *everolimus*. Por ejemplo, un hombre de 65 años con trasplante renal, tratado con *everolimus*, *micofenolato mofetil* y *prednisolona*, sufrió una

destrucción considerable del hueso alveolar y del hueso de la mandíbula en las regiones de los molares y premolares superiores izquierdo y derecho, después de 18 meses de exposición a *everolimus*. Los problemas se resolvieron tras el desbridamiento quirúrgico y al discontinuar *everolimus* [1,2].

Un estudio realizado en 2016 —utilizando la base de datos de farmacovigilancia de EE UU— identificó 84 casos de osteonecrosis de mandíbula con *everolimus* y 28 casos con *temsirolimus* [1].

El resumen europeo de las características del producto (RCP) menciona la osteonecrosis de mandíbula —sin detalles de la localización— entre los efectos adversos de las especialidades farmacéuticas que se basan en *sirolimus*, pero no de las que se basan en *temsirolimus* o *everolimus* [3].

Everolimus, *sirolimus* y *temsirolimus* son inmunosupresores. Son medicamentos antineoplásicos que también bloquean la acción del VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) al inhibir el complejo mTOR y reducen la angiogénesis [1,3].

La osteonecrosis de mandíbula es un proceso lento de necrosis que provoca que el hueso quede expuesto y ocasiona la pérdida (a veces considerable) de masa ósea [4]. Casi siempre se relaciona con el tratamiento: ocurre después de la radioterapia o después del uso de ciertos medicamentos. Aparece de manera espontánea o después de cirugías orales. Los medicamentos implicados generalmente son los antineoplásicos con acción anti-VEGF, como *bevacizumab*, *aflibercept* y *sunitinib*, y medicamentos utilizados para el remodelado óseo, como bifosfonatos, *denosumab* y corticosteroides. La combinación de estos medicamentos aumenta el riesgo [4].

En la práctica, *everolimus*, *sirolimus* y *temsirolimus* se deberían agregar a la lista de medicamentos implicados en la osteonecrosis

de mandíbula. Estos efectos adversos son graves e incapacitantes. Cuando se considera utilizar alguno de estos medicamentos o ya se están utilizando, es mejor evitar exponer al paciente a otras situaciones que acarreen un riesgo de osteonecrosis y hacer que cualquier tratamiento odontológico planeado se realice antes de empezar el tratamiento.

Referencias

1. Hegerius A “Everolimus and osteonecrosis of the jaw (ONJ)” WHO Pharmaceuticals Newsletter 2020; (5): 11-18. 2- Akkach S et al. “Everolimus-induced osteonecrosis of the jaw in the absence of bisphosphonates: a case report” *Br J Oral Maxillofac Surg* 2019; 57 (7): 688-690.
2. European Commission “SPC-Afinitor” 4 April 2019 + “SPC-Torisel” 11 December 2019 + “SPC-Rapamune” 17 Sep tember 2019: 178 pages.
3. Prescrire Rédaction “Fiche E14f. Ostéonécroses de la mâchoire médicamenteuses” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2021.

Lamotrigina: arritmias cardíacas

Rev Prescrire 2022; 31 (233): 21

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022; 25(2)

Tags: antiepiléptico, trastorno cardíaco, prolongación intervalo QT, paro cardíaco, síncope, inhibidores canal sodio, carbamazepina, eslicarbazepina, oxcarbazepina, fenitoína, fosfenitoína, lacosamida, rufinamida, topiramato, zonisamida

En marzo de 2021, la agencia reguladora de EE UU (FDA) publicó un anuncio de seguridad después de haber recibido informes de trastornos cardíacos en pacientes que toman *lamotrigina*, un antiepiléptico que también se usa como “estabilizador del ánimo”. Estos trastornos consistían en dolor torácico, síncope, paro cardíaco y alteraciones electrocardiográficas [1].

Estudios *in vitro* han demostrado que la *lamotrigina*, en concentraciones plasmáticas terapéuticas, presenta actividad antiarrítmica de clase 1B. Enlentece la conducción ventricular, con un ensanchamiento del complejo QRS en el electrocardiograma, a través de un mecanismo relacionado con la inhibición de los canales de sodio. En EE UU, la información de producto para especialidades farmacéuticas que se basan en *lamotrigina* se ha modificado para incluir el efecto proarrítmico, que conlleva un riesgo de muerte súbita, especialmente en pacientes con cardiopatías preexistentes [1].

En Francia, desde mediados de 2021, el RCP (resumen de características del producto) solo menciona las alteraciones electrocardiográficas, con ensanchamiento del complejo QRS, en casos de sobredosis [2-5]. No menciona efectos adversos cardíacos con dosis terapéuticas, salvo para los pacientes con síndrome de Brugada, una enfermedad genética que ocasiona arritmias ventriculares [2-5].

Es posible que exista un riesgo de arritmias cardíacas con otros inhibidores de los canales de sodio que se usan frecuentemente para tratar la epilepsia, como la *carbamazepina*, *eslicarbazepina* y *oxcarbazepina*, *fenitoína* y *fosfenitoína*, *lacosamida*, *rufinamida*, *topiramato* y *zonisamida* [1]. En Francia, el RCP para el Tegrétol®, que se basa en *carbamazepina*, incluye la siguiente lista de efectos adversos cardíacos: trastornos de la conducción, arritmias, bloqueo auriculoventricular con o sin síncope, bradicardia y taquicardia. También se especifica que está contraindicado cuando hay un bloqueo auriculoventricular [6].

En la práctica, el riesgo de arritmias cardíacas, incluyendo la muerte súbita, se debe comparar con los beneficios esperados de la *lamotrigina* para cada paciente, especialmente en presencia de cardiopatías. Un ritmo cardíaco anormal, palpitaciones, disnea, mareos o síncope son signos de alarma.

Referencias

1. US FDA “Studies show increased risk of heart rhythm problems with seizure and mental health medicine lamotrigine (Lamictal) in patients with heart disease” 31 March 2021. www.fda.gov: 2 pages.
2. Moore PW et al. “A case series of patients with lamotrigine toxicity at one center from 2003 to 2012” *Clin Toxicol (Phila)* 2013; 51 (7): 545-549.
3. Chavez P et al. “Evolving electrocardiographic changes in lamotrigine overdose: a case report and literature review” *Cardiovasc Toxicol* 2015; 15 (4): 394-398.
4. US FDA “Full prescribing information-Lamictal” March 2021: 70 pages.
5. ANSM “RCP-Lamictal” 22 July 2021: 15 pages.
6. ANSM “RCP Tegrétol” 6 October 2020: 23 pages.

Loperamida: cólico biliar y pancreatitis aguda

Rev Prescrire 2021; 30 (232): 300

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022; 25(2)

Tags: opioide, opiáceo, esfínter de Oddi, Truberzi, eluxadolina

A mediados de 2021, el centro de farmacovigilancia de la OMS analizó los 35 informes de pancreatitis atribuidos a la *loperamida*

que se habían registrado en su base de datos hasta el 26 de enero de 2020. El dolor abdominal superior agudo ocurrió dentro de los cinco días tras el inicio del tratamiento con *loperamida*, a excepción de un caso en el que ocurrió después de dos meses. Ocho pacientes tenían antecedentes de colecistectomía. Cuatro de estos casos se han publicado en detalle. Por ejemplo, una mujer de 57 años sufrió pancreatitis dos horas después de haber tomado *loperamida*. Había tenido una colecistectomía 21 años antes y recordaba haber padecido cuatro episodios similares de dolor durante los cinco años anteriores, que mejoraron rápidamente. Dos de esos episodios coincidieron con la ingesta de *codeína* [1,2].

La *loperamida* es un opioide que se usa para enlentecer el tránsito intestinal en pacientes con diarrea [1,3]. Hasta mediados de 2021, no se mencionaba ni el cólico biliar ni la pancreatitis en el resumen de características del producto (RCP) de la especialidad farmacéutica Imodium, que se basa en *loperamida* [3]. Sin embargo, el cólico biliar relacionado con la disfunción del esfínter de Oddi y la pancreatitis son efectos adversos conocidos de los opioides, incluso de los que se usan como antitusivos, por ejemplo, la *noscapina*. Después de tomar un opioide, un historial de colecistectomía es un factor de riesgo para la pancreatitis [1,4,5].

Se han identificado casos de pancreatitis posiblemente vinculados a la disfunción del esfínter de Oddi desde que se hizo la evaluación inicial de *eluxadolina* —un opioide similar a la *loperamida* que estuvo autorizado en la UE entre 2016 y 2020, con la marca Truberzi, para tratar trastornos gastrointestinales

funcionales recurrentes— [6]. La mayoría de los pacientes ya no tenían vesícula biliar. Durante un período de dos años desde que se empezó a comercializar *eluxadolina* en EE UU, se informaron 118 casos de pancreatitis grave y dos muertes, posiblemente vinculadas a la pancreatitis, en pacientes que tomaban este medicamento; casi la mitad de ellos ya no tenían vesícula biliar [6,7].

En la práctica, la *loperamida*, al igual que todos los opioides, conlleva un riesgo de padecer cólico biliar y pancreatitis, especialmente en pacientes que han tenido una colecistectomía.

Referencias

1. Sartori D “Loperamide and acute pancreatitis in patients with a history of cholecystectomy: signal strengthening” *WHO Pharmaceuticals Newsletter* 2021; (1):17-25.
2. Swaroop Vege S et al. “Clinical manifestations and diagnosis of acute pancreatitis” UpToDate. www.uptodate.com accessed 4 June 2021: 17 págs.
3. ANSM “RCP-Imodium” 13 de septiembre, 2019: 5 págs..
4. Prescrire Rédaction “Opioides: morphine, etc.” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2021.
5. Prescrire Editorial Staff “Noscapine: acute abdominal pain” *Prescrire Int* 2019; 28 (204): 128.
6. Prescrire Editorial Staff “Eluxadoline and irritable bowel syndrome. Insufficiently effective, like other antidiarrhoeals” *Prescrire Int* 2018; 27 (194): 145-148.
7. European Commission “Commission implementing decision withdrawing, at the holder’s request, the marketing authorisation granted by Decision C(2016)6088(final) for “Truberzi – eluxadoline”, a medicinal product for human use” 18 de diciembre, 2020: 3 págs.

Sales de potasio + medicamentos anticolinérgicos: hemorragia digestiva

Rev Prescrire 2022; 31 (233): 22

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022; 25(2)

Tags: cloruro de potasio, solifenacina, oxibutinina, neurolépticos, antihistamínicos

Un estudio ha investigado un posible vínculo entre la exposición a un medicamento anticolinérgico y la hemorragia digestiva alta en pacientes que también estaban tomando *cloruro de potasio*, un conocido irritante gastrointestinal [1].

Se incluyó a 13.728 pacientes que estaban tomando esta sal de potasio por vía oral y que habían sido hospitalizados entre 2007 y 2019. De ellos, 3.542 (26%) también estaban tomando medicamentos con efectos anticolinérgicos. La edad promedio de los pacientes fue 68 años, y la mitad eran mujeres. La dosis mediana de *cloruro de potasio* fue 2,4 g, por lo general en presentaciones de liberación prolongada. 26 pacientes experimentaron hemorragia digestiva alta.

El análisis demostró un riesgo mayor de hemorragia digestiva alta en pacientes que estaban tomando potasio y un medicamento anticolinérgico (0,3%), en comparación con los que estaban tomando potasio sin un anticolinérgico (0,1%), una diferencia estadísticamente significativa. La mitad de los pacientes habían estado tomando potasio durante un máximo de siete días [1].

Las sales de potasio, como el *cloruro de potasio*, irritan la mucosa gastrointestinal y causan úlceras, hemorragias y perforaciones [2]. Los medicamentos anticolinérgicos retrasan el tránsito gastrointestinal, lo que aumenta el tiempo que las sales de potasio están en contacto con la mucosa gástrica [3]. Hay muchos medicamentos que tienen efectos anticolinérgicos, que a veces se aprovechan con propósitos terapéuticos, como sucede con *solifenacina* u *oxibutinina* para la incontinencia urinaria. Sin embargo, con muchos medicamentos (por ejemplo, medicamentos neurolépticos y antihistamínicos) no se busca un efecto anticolinérgico y es incluso indeseable [3].

En la práctica, se debería tener en cuenta que los medicamentos anticolinérgicos enlentecen el tránsito gastrointestinal, cuando se toma otro medicamento por vía oral que irrita la mucosa gástrica.

Referencias

1. Gueta I et al. “Concomitant oral potassium chloride and anticholinergic therapy is associated with upper gastrointestinal bleeding: a cohort study” *Br J Clin Pharmacol* 2021; 87: 2064-2069.
2. “Potassium”. In: “Martindale The Complete Drug Reference” The Pharmaceutical Press, London. www.medicinescomplete.com accessed 4 June 2021: 9 pages.
3. Prescrire Rédaction “Fiche M1. Le indrome atropinique” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2021.

Interacciones farmacológicas importantes de los supresores de la acidez estomacal: Lansoprazol y dexlansoprazol*(Important drug interactions for the stomach-acid-suppressing drugs Lansoprazole and Dexlansoprazole)**Worst Pills, Best Pills Newsletter, octubre de 2021**Traducido por Salud y Fármacos y publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022; 25(2)*

Tags: Prevacid, amoxicilina, claritromicina, helicobacter pylori, atazanavir, Evotaz, Reyataz, rilpivirina, Complera, Edurant, Juluca, Odefsey, saquinavir, Invirase, erlotinib, Tarceva, neratinib, Nerlynx, digoxina, metotrexato, Warfarina, levotiroxina

Los pacientes que toman fármacos supresores de ácidos estomacales de uso frecuente, lansoprazol y dexlansoprazol, deben saber que tienen interacciones clínicamente importantes con muchos otros medicamentos de venta con receta. Ambos fármacos pertenecen a la familia de medicamentos conocidos como inhibidores de la bomba de protones, todos ellos designados por el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen como de uso limitado.

El lansoprazol está disponible como medicamento con un solo ingrediente activo y con receta médica bajo la marca PREVACID y sin receta médica (OTC) bajo la marca PREVACID 24 HR, así como en múltiples versiones genéricas de venta con y sin receta médica. Las versiones de venta con receta fueron aprobadas por la FDA para el tratamiento de varios trastornos relacionados con el ácido estomacal, como las úlceras de estómago y duodeno (la primera parte del intestino delgado) y la enfermedad por reflujo gastroesofágico [1]. El lansoprazol de venta libre está aprobado por la FDA sólo para el tratamiento de la acidez estomacal frecuente (que se produce dos o más días a la semana) [2].

El lansoprazol también es un componente de tres medicamentos de venta con receta que contiene los antibióticos amoxicilina y claritromicina (disponible sólo en versión genérica) que se han aprobado para tratar a los pacientes con infección bacteriana por *Helicobacter pylori*, que con frecuencia causa las úlceras de duodeno [3].

El dexlansoprazol está disponible sólo con receta médica, bajo la marca DEXILANT y en una versión genérica. La FDA solo lo aprobó para tratar varios tipos de enfermedad por reflujo gastroesofágico [4].

Al igual que muchos fármacos, el lansoprazol es una mezcla de dos formas que tienen una composición química idéntica pero que son "imágenes especulares" la una de la otra, lo que se conoce científicamente como isómeros ópticos [5]. El dexlansoprazol contiene sólo uno de los dos isómeros que componen el lansoprazol. Por lo tanto, no es de extrañar que ambos fármacos interactúen con los mismos medicamentos.

Medicamentos que interactúan [6,7,8]

El siguiente cuadro proporciona ejemplos de otros medicamentos orales de venta con receta que presentan interacciones clínicamente importantes tanto con el lansoprazol como con el dexlansoprazol. A continuación, se presentan algunos ejemplos especialmente notables de estas interacciones farmacológicas.

Medicamentos antivirales. El lansoprazol y el dexlansoprazol pueden interactuar con varios de los antivirales que se utilizan para tratar la infección por el VIH. Para la mayoría de estos antivirales con los que interactúa -incluyendo atazanavir (Evotaz,

Reyataz) y rilpivirina (Complera, Edurant, Juluca, Odefsey)- el uso concomitante de lansoprazol o dexlansoprazol disminuye los niveles en sangre del antiviral, lo que puede reducir su eficacia y promover el desarrollo de resistencia a los antivirales que tratan el VIH. En el caso de la rilpivirina, el etiquetado/ la ficha técnica del producto para el lansoprazol y el dexlansoprazol advierte que ninguno de los dos medicamentos se debe utilizar de forma concomitante con la rilpivirina, porque la interacción es muy importante.

En el caso del antiviral saquinavir (Invirase), el uso concomitante con lansoprazol o dexlansoprazol tiene el efecto contrario: puede provocar un aumento de los niveles sanguíneos de saquinavir y de la toxicidad relacionada con el mismo.

Medicamentos contra el cáncer. El lansoprazol y el dexlansoprazol pueden interactuar con varios anticancerígenos orales, como el erlotinib (Tarceva) y el neratinib (Nerlynx). El uso concomitante de cualquiera de los dos inhibidores de la bomba de protones con estos medicamentos contra el cáncer puede provocar una disminución de los niveles sanguíneos de los medicamentos contra el cáncer, lo que podría disminuir su eficacia.

Digoxina. El uso concomitante de lansoprazol o dexlansoprazol con digoxina (Lanoxin) - que se utiliza para tratar la insuficiencia cardíaca y para controlar la frecuencia cardíaca en pacientes con fibrilación auricular (un ritmo cardíaco anormal caracterizado por un latido irregular y a menudo rápido) - puede dar lugar a un aumento de los niveles de digoxina en sangre, pudiendo llegar a niveles muy tóxicos. Los síntomas más frecuentes de la toxicidad de la digoxina son pérdida de apetito, náuseas, vómitos y fatiga. La toxicidad de la digoxina también puede provocar ritmos cardíacos anormales. Si el uso concomitante de lansoprazol o dexlansoprazol con digoxina es inevitable, se debe realizar un control más frecuente de los niveles de digoxina en sangre, especialmente durante el inicio y la interrupción de estos inhibidores de la bomba de protones.

Metotrexato. El uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones como lansoprazol y dexlansoprazol con metotrexato (Otrexup, Rasuvo, Trexall, Xatmep) - que se utiliza para tratar las enfermedades autoinmunes: artritis reumatoide, psoriasis y varios tipos de cáncer - puede aumentar el metotrexato en sangre hasta alcanzar niveles tóxicos. Esta interacción es más probable que se produzca cuando se administran dosis elevadas de metotrexato.

La toxicidad por metotrexato puede causar una amplia gama de efectos adversos graves y potencialmente mortales, entre ellos

- Anemia (niveles bajos de glóbulos rojos);
- niveles bajos de glóbulos blancos, pudiendo facilitar las infecciones graves;
- niveles bajos de plaquetas, que pueden provocar hemorragias
- daños en el hígado; e
- insuficiencia renal [9].

Los síntomas de la toxicidad por metotrexato pueden incluir fatiga, escalofríos, fiebre, mareos, llagas en la boca, náuseas, vómitos, diarrea, facilidad para la aparición de hematomas y caída del cabello.

Warfarina. El uso concomitante de lansoprazol o dexlansoprazol con el anticoagulante (diluyente de la sangre) warfarina (Coumadin, Jantoven) puede aumentar los niveles de warfarina en sangre, incrementando el riesgo de complicaciones hemorrágicas. Los pacientes que toman warfarina deben someterse a un control más frecuente de los niveles de warfarina durante el tratamiento con lansoprazol o dexlansoprazol, inicialmente y después de suspender estos inhibidores de la bomba de protones.

Lo que puede hacer

Si necesita tratamiento con lansoprazol o dexlansoprazol, revise todos sus otros medicamentos con su médico para evaluar el riesgo de interacciones farmacológicas potencialmente importantes. Si está tomando ciertos medicamentos que interactúan con el lansoprazol o el dexlansoprazol, es posible que tenga que ajustar la dosis del medicamento que interactúa o someterse a un control más frecuente de los niveles en sangre del medicamento con el que interactúa, o su médico puede aconsejarle que tome un medicamento diferente para la acidez estomacal. Tenga en cuenta que otros medicamentos que no mencionamos en este artículo también pueden tener interacciones peligrosas con el lansoprazol y el dexlansoprazol.

Ejemplos de medicamentos orales que tienen interacciones clínicamente importantes con el lansoprazol y el dexlansoprazol

Nombre genérico	Nombre de marca	Clase de medicamentos
atazanavir	Evotaz, † Reyataz	Antiviral para tratar la infección por VIH
digoxina	Lanoxin	Fármaco para la insuficiencia cardíaca/fibrilación auricular
erlotinib	Tarceva	Anticancerígeno
ketoconazol*	Sólo genérico de administración oral	Antimicótico
levotiroxina	Euthyrox, Levo-T, Levoxyl, Synthroid, Thyquidity, Thyro-Tabs, Tirosint, Unithroid	Fármaco para el hipotiroidismo
metotrexate**	Otrexup, Rasuvo, Trexall, Xatmep	Inmunosupresor/anticancerígeno
mofetil micofenolato	Cellcept	Inmunosupresor/fármaco para el trasplante de órganos
nelfinavir	Viracept	Antiviral para tratar la infección por VIH
neratinib	Nerlynx	Anticancerígeno
pazopanib	Votrient	Anticancerígeno
rifampin	Rifadin, Rimactane	Antibiótico
rilpivirina	Complera, † Edurant, Juluca, † Odefsey†	Antiviral para tratar la infección por VIH
saquinavir	Invirase	Antiviral para tratar la infección por VIH
sunitinib	Sutent	Anticancerígeno
tacrolimus	Astragraf XL, Envarsus XR, Prograf	Inmunosupresor/fármaco para el trasplante de órganos
voriconazol	Vfend	Antimicótico
warfarina	Coumadin, Jantoven	Anticoagulante (diluyente de la sangre)

†Producto farmacológico combinado que contiene uno o más ingredientes activos.

*Designado como No usar por Worst Pills, Best Pills News

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

Referencias

1. Takeda Pharmaceuticals America, Inc. Label: lansoprazole (PREVACID). November 2020. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/020406s092,021428s0391bl.pdf. Accessed August 12, 2021.
2. GSK Consumer Healthcare. Label: lansoprazole (PREVACID 24 HR). April 2019. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/0223270rig1s0271bl.pdf. Accessed August 12, 2021.
3. Sandoz. Label: lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin. June 2018. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=62f096ec-8684-4c8c-a4c5-eb7c22f559c1&type=display>. Accessed August 21, 2021.
4. Takeda Pharmaceuticals America, Inc. Label: dexlansoprazole (DEXILANT). November 2020. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/022287s0341bl.pdf. Accessed August 12, 2021.
5. Dexlansoprazole (KAPIDEX, DEXILANT): The sixth proton pump inhibitor for heartburn. Worst Pills, Best Pills News. July 2010. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/698>. Accessed August 12, 2021.
6. Takeda Pharmaceuticals America, Inc. Label: lansoprazole (PREVACID). November 2020. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/020406s092,021428s0391bl.pdf. Accessed August 12, 2021.

7. Takeda Pharmaceuticals America, Inc. Label: dexlansoprazole (DEXILANT). November 2020. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/022287s034lbl.pdf. Accessed August 12, 2021.
8. IBM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>.

- Search terms: “lansoprazole” and “dexlansoprazole.” Accessed July 19, 2021.
9. Sun Pharmaceutical Industries, Inc. Label: methotrexate tablets. July 2020. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=8f1260de-b60c-4f0e-8af6-0e957b0a281b&type=display>. Accessed July 20, 2021.

Interacciones farmacológicas importantes del antimicótico itraconazol

(Important drug interactions for the antifungal drug itraconazole)

Worst Pills, Best Pills Newsletter, noviembre de 2021

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022; 25(2)

Tags: Sporanox, Tolsura, onicomiosis, azol, prolongación intervalo QT, cloroquina, citalopram, claritromicina, disopiramida, dofetilida, donepezilo, dronedarona, efavirenz, escitalopram, haloperidol, hidroxicloroquina, lofexidina, nelfinavir, pimozida, quinidina, risperidona, tacrolimus, trazodone, ziprasidone

Los pacientes que toman el antimicótico oral itraconazol (Sporanox, Tolsura) deben saber que tiene interacciones clínicamente importantes con muchos otros medicamentos de venta con receta, que pueden afectar la seguridad o eficacia del itraconazol o de los medicamentos con los que interactúa.

La FDA aprobó por primera vez el itraconazol oral en 1992, para tratar ciertas infecciones fúngicas graves que afectan a los pulmones u otros órganos internos [1]. En 1995, se aprobó para las infecciones fúngicas de las uñas de los pies, una enfermedad conocida como onicomiosis.

Durante 20 años, el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen ha recomendado no utilizar el itraconazol para tratar las infecciones fúngicas de las uñas porque el fármaco acarrea riesgos graves y potencialmente mortales -incluyendo riesgo de insuficiencia cardíaca, ritmos cardíacos anormales e insuficiencia hepática- que superan con creces el beneficio de tratar una afección cosmética menor [2]. El itraconazol sólo se debe utilizar para tratar infecciones fúngicas graves.

En particular, el etiquetado/ficha técnica del itraconazol incluye una advertencia de recuadro negro -la advertencia más fuerte que puede exigir la FDA- que enumera más de dos docenas de medicamentos que nunca se deben consumir en combinación con el itraconazol porque el riesgo de interacciones farmacológicas potencialmente mortales es muy elevado [3].

Aumento del riesgo de anomalías mortales del ritmo cardíaco [4,5,6].

Al igual que otros fármacos de la familia de los azoles, el itraconazol puede prolongar el intervalo QT. La prolongación del intervalo QT refleja un cambio en la actividad eléctrica del corazón que puede provocar una alteración fatal del ritmo cardíaco denominada torsades de pointes, que puede causar una parada cardíaca y muerte súbita.

Numerosos fármacos orales, cuando se utilizan de forma concomitante (al mismo tiempo que el itraconazol), aumentan aún más el riesgo de prolongación del espacio QT (véanse ejemplos en el Cuadro 1). La lista de estos fármacos incluye ciertos medicamentos para el tratamiento de ritmos cardíacos anormales, la enfermedad de Alzheimer, las infecciones bacterianas, la depresión, la infección por VIH, la abstinencia de opiáceos y la psicosis, entre otros.

En la mayoría de los casos, estos fármacos que interactúan entre sí también provocan una prolongación del intervalo QT superior a la que causa el itraconazol por sí solo. Además, el itraconazol puede inhibir las enzimas hepáticas que metabolizan (descomponen o modifican químicamente) muchos de estos mismos fármacos con los que interactúan, aumentando así los niveles en sangre de los fármacos que interactúan y agravando aún más el riesgo de prolongación de intervalo QT. Es importante destacar que el efecto inhibitorio de las enzimas hepáticas que tiene el itraconazol puede persistir hasta dos semanas después de suspender el fármaco, ya que éste tarda mucho tiempo en ser eliminado del organismo. Por lo tanto, el riesgo de estas interacciones farmacológicas adversas puede persistir hasta dos semanas después de suspender el tratamiento con itraconazol.

En el caso de varios de estos medicamentos, el riesgo de prolongación del intervalo QT y de ritmos cardíacos anormales potencialmente mortales es tan elevado que no deben tomarse de forma concomitante con el itraconazol o durante las dos semanas siguientes a la interrupción del tratamiento con itraconazol.

Otras interacciones farmacológicas importantes [7, 8, 9]

El itraconazol puede inhibir las enzimas hepáticas que intervienen en la descomposición de muchos otros fármacos. Consecuentemente, el uso concomitante de itraconazol con estos otros fármacos puede aumentar los niveles sanguíneos de los otros fármacos hasta alcanzar niveles potencialmente tóxicos (véase algunos ejemplos en el Cuadro 2). De nuevo, el riesgo de toxicidad para muchos de estos fármacos con los que interactúan es tan grande que no se deben tomar concomitantemente con el itraconazol o durante dos semanas después de la interrupción del tratamiento con itraconazol.

Cuadro 1: Ejemplos de medicamentos orales que pueden aumentar el riesgo de prolongación del intervalo QT y de anomalías del ritmo cardíaco potencialmente mortales

Nombre genérico	Nombre de marca†	Clase de medicamentos
cloroquina*	Sólo genérico	Medicamento para la malaria
citalopram*	Celexa	Antidepresivo
claritromicina*	Biaxin XL	Antibiótico
disopiramida*	Norpace	Medicamento para el ritmo cardíaco anormal
dofetilida	Tikosyn	Medicamento para el ritmo cardíaco anormal
donepezilo**	Aricept	Medicamento para el Alzheimer
dronedarona**	Multaq	Medicamento para el ritmo cardíaco anormal
efavirenz	Sustiva	Antiviral para la infección por VIH
escitalopram*	Lexapro	Antidepresivo
haloperidol*	Sólo genérico	Antipsicótico
hidroxicloroquina*	Plaquenil	Medicamento para la malaria, la artritis reumatoide y el lupus eritematoso
lofexidina	Lucremyra	Medicamento para el síndrome de abstinencia a los opiáceos
nelfinavir	Viracept	Antiviral para la infección por VIH
pimozida	Sólo genérico	Medicamento para el síndrome de Tourette
quinidina*	Sólo genérico	Medicamento para el ritmo cardíaco anormal
risperidona*	Risperdal	Antipsicótico
tacrolimus	Astragraf XL Envarsus XR, Prograf	Inmunosupresor/fármaco para el trasplante de órganos
trazodone**	Sólo genérico	Antidepresivo
ziprasidone**	Geodon	Antipsicótico

†Se excluyeron los productos combinados de marca.

*Designados como de uso limitado por Worst Pills, Best Pills News

**Designado como "No usar" por Worst Pills, Best Pills News

Cuadro 2: Ejemplos de otros fármacos orales que pueden alcanzar niveles tóxicos cuando se toman concomitantemente con itraconazol

Nombre genérico	Nombre de Marca†	Clase de Medicamento
alfuzosin*	Uroxatral	Alfabloqueante para el agrandamiento benigno de la próstata
alprazolam**	Xanax	Benzodiazepina
atorvastatina	Lipitor	Estatina para bajar el colesterol
colchicina	Colcrys, Gloperba, Mitigare	Medicamento para la gota
ciclosporina	Gengraf, Neoral, Sandimmune	Inmunosupresor/fármaco para el trasplante de órganos
digoxina	Lanoxin	Fármaco para la insuficiencia cardíaca/fibrilación auricular
felodipina	Sólo genérico	Bloqueador de los canales de calcio, medicamento para la hipertensión
fentanilo*	Actiq, Fentora, Subsys	Opioide
lovastatina	Altprev	Estatina para bajar el colesterol
metadona*	Methadose	Opiáceos para el dolor, trastorno por consumo de opiáceos
nisoldipina	Sular	Bloqueador de los canales de calcio, medicamento para la hipertensión
repaglinida***	Sólo genérico	Medicamento para la diabetes
silodosin*	Rapaflo	Alfabloqueante para el agrandamiento benigno de la próstata
simvastatin	Flolipid, Zocor	Estatina para bajar el colesterol
tamsulosin*	Flomax	Alfabloqueante para el agrandamiento benigno de la próstata
warfarina	Coumadin, Jantoven	Anticoagulante

†Se excluyeron los productos combinados de marca.

*Designados como de uso limitado por Worst Pills, Best Pills News

**Designado como No usar excepto para el trastorno de pánico por Worst Pills, Best Pills News

***Designado como No Usar por Worst Pills, Best Pills News

A continuación, se exponen algunos ejemplos especialmente representativos de estas interacciones farmacológicas.

Estatinas para bajar el colesterol

El uso concomitante de itraconazol con ciertas estatinas, como la simvastatina (Flolipid, Zocor), puede aumentar los niveles

sanguíneos de estas estatinas, incrementando así el riesgo de miopatía inducida por estatinas (daño muscular). En los casos graves, esta afección puede evolucionar a rabdomiólisis, una afección potencialmente mortal que destruye los músculos y puede provocar una insuficiencia renal repentina y la muerte. Los pacientes que toman ciertas estatinas y reciben recetas de itraconazol pueden tener que suspender temporalmente la estatina, tomar una dosis menor de estatina o cambiar a un tratamiento diferente para reducir el colesterol hasta dos semanas después de concluir el tratamiento con itraconazol.

Digoxina (Lanoxin)

El uso concomitante de itraconazol y digoxina - que se utiliza para tratar la insuficiencia cardíaca y para controlar la frecuencia cardíaca en pacientes con fibrilación auricular (un ritmo cardíaco anormal que se presenta con frecuencia y se caracteriza por un latido irregular y a menudo rápido) - puede dar lugar a un aumento de los niveles de digoxina en sangre, que pueden ser muy tóxicos. Los síntomas más frecuentes de la toxicidad por digoxina son pérdida de apetito, náuseas, vómitos y fatiga. La toxicidad por digoxina puede provocar ritmos cardíacos anormales. Si el uso concomitante de itraconazol y digoxina es inevitable, la dosis de digoxina generalmente se debe reducir y se debe realizar un control más frecuente de los niveles de digoxina en sangre, especialmente durante el inicio y la interrupción del itraconazol.

Warfarina (Coumadin, Jantoven)

El uso concomitante de itraconazol y el anticoagulante (diluyente de la sangre) warfarina puede aumentar los niveles de warfarina en sangre, lo que puede aumentar el riesgo de hemorragias. Lo ideal es evitar el uso concomitante de estos dos medicamentos. Si dicho uso es inevitable, debe realizarse un control más frecuente de los niveles de warfarina durante el inicio y la interrupción del itraconazol.

Qué puede hacer

Si necesita un tratamiento con itraconazol, revise todos sus otros medicamentos con su médico para evaluar si hay interacciones farmacológicas potencialmente importantes. Si está tomando un medicamento que interactúa con el itraconazol, es posible que deba ajustar la dosis del medicamento con el que interactúa,

someterse a un control más frecuente de los niveles sanguíneos del medicamento con el que interactúa o suspender ese medicamento con el que interactúa; o su médico puede aconsejarle que tome un medicamento diferente para su infección fúngica. Tenga en cuenta que otros medicamentos no mencionados en este artículo también pueden tener interacciones peligrosas con el itraconazol.

Referencias

1. Food and Drug Administration. Approval package for NDA 020694. 1996. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/96/020694ap.pdf. Accessed September 6, 2021. PDF page 12.
2. Worst Pills, Best Pills. Drug profile: itraconazole and terbinafine. April 30, 2021. https://worstpills.org/member/drugprofile.cfm?m_id=279. Accessed September 6, 2021.
3. Janssen Pharmaceutical Companies. Label: itraconazole (SPORANOX). March 2019. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/020083s0631bl.pdf. Accessed September 6, 2021.
4. *Ibid.*
5. Mayne Pharma Inc. Label: itraconazole (TOLSURA). June 2020. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=306352d1-9d5a-49ad-b72d-893b99546861&type=display>. Accessed September 6, 2021.
6. IBM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Search term: "itraconazole." Accessed September 6, 2021.
7. Janssen Pharmaceutical Companies. Label: itraconazole (SPORANOX). March 2019. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/020083s0631bl.pdf. Accessed September 6, 2021.
8. Mayne Pharma Inc. Label: itraconazole (TOLSURA). June 2020. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=306352d1-9d5a-49ad-b72d-893b99546861&type=display>. Accessed September 6, 2021.
9. IBM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Search term: "itraconazole." Accessed September 6, 2021.

Interacciones farmacológicas importantes del antidepresivo fluoxetina (Prozac, Symbyax)

(Important drug interactions for the antidepressant fluoxetine [PROZAC, SYMBYAX])

Worst Pills, Best Pills Newsletter, febrero de 2022

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022; 25(2)

Tags: amiodarona, clorpromacina, ciclobenzaprina, donepezil, eritromicina, flufenacina, gemifloxacina, haloperidol, hidroxloroquina, iloperidona, metadona, pimozida, quinidina, risperidona, ritonavir, tacrolimus, tioridazina, ziprasidona, prolongación intervalo QT, depresión, depresión resistente al tratamiento

Los pacientes que toman el antidepresivo que se receta con frecuencia, la fluoxetina, deben ser conscientes de que tiene interacciones clínicamente importantes y potencialmente peligrosas con muchos otros medicamentos de venta con receta y de venta libre.

La fluoxetina, un inhibidor selectivo de la recaptación de

serotonina (ISRS), recibió inicialmente el permiso de comercialización de la FDA para tratar la depresión en 1987, bajo el nombre de marca Prozac [1]. El fármaco fue aprobado posteriormente para el trastorno obsesivo compulsivo, el trastorno de pánico y la bulimia nerviosa [2]. La fluoxetina también se comercializa como producto combinado bajo la marca Symbyax, que también contiene olanzapina, un antipsicótico, para el tratamiento de los episodios depresivos agudos asociados al trastorno bipolar y a la depresión resistente al tratamiento [3].

El Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen ha designado a los ISRS, como la fluoxetina, como medicamentos

de primera elección para la depresión mayor, y al producto combinado de fluoxetina y olanzapina como No Usar.

Aumento del riesgo de anomalías mortales del ritmo cardíaco [4, 5]

La fluoxetina puede causar una prolongación del intervalo QT [6], un cambio en la actividad eléctrica del corazón que puede producir una alteración fatal del ritmo cardíaco llamada torsades de pointes, que puede originar un paro cardíaco y muerte súbita.

Numerosos fármacos orales, cuando se utilizan de forma

concomitante (al mismo tiempo que la fluoxetina), aumentan aún más el riesgo de prolongación del intervalo QT (véanse ejemplos en el Cuadro 1). Dichos fármacos incluyen ciertos medicamentos para el tratamiento de ritmos cardíacos anormales, la enfermedad de Alzheimer, las infecciones bacterianas, la infección por VIH, los espasmos musculares, el trastorno por uso de opiáceos, el dolor y la psicosis, entre otras enfermedades.

Para varios de estos fármacos, el riesgo de prolongación del intervalo QT y de ritmos cardíacos anormales potencialmente mortales es tan alto que no se deben tomar de forma concomitante con la fluoxetina.

Cuadro 1: Ejemplos de fármacos orales que pueden aumentar el riesgo de anomalías mortales del ritmo cardíaco cuando se utilizan de forma concomitante con la fluoxetina

Nombre genérico	Nombre de Marca†	Clase de Medicamentos
amiodarona*	Pacerone	Fármaco para ritmos cardíacos anormales
clorpromacina*	Sólo genérico	Antipsicótico
ciclobenzaprina**	Amrix	Relajante muscular
donepezil**	Aricept	Medicamento para la enfermedad de Alzheimer
eritromicina	E.E.S., E.E.S. 400, Ery-TAB, Eryc, Eryped	Antibiótico
flufenacina*	Sólo genérico	Antipsicótico
gemifloxacina**	Factive	Antibiótico
haloperidol*	Sólo genérico	Antipsicótico
hidroxicloroquina	Plaquenil	Medicamento para la malaria, la artritis reumatoide y el lupus eritematoso
iloperidona**	Fanapt	Antipsicótico
metadona*	Methadose	Opiáceos para el dolor, trastorno por uso de opiáceos
pimozida	Sólo genérico	Medicamento para el síndrome de Tourette
quinidina*	Sólo genérico	Fármaco para ritmos cardíacos anormales
risperidona*	Risperdal	Antipsicótico
ritonavir	Norvir	Antiviral drug for HIV infection
tacrolimus	Astragraf XL, Envarsus XR, Prograf	Medicamento inmunosupresor/para trasplante de órganos
tioridazina**	Sólo genérico	Antipsicótico
ziprasidona**	Geodon	Antipsicótico

†Se excluyeron los productos combinados de marca.

*Designados como de uso limitado por Worst Pills, Best Pills News

**Designado como "No usar" por Worst Pills, Best Pills News

Otras interacciones farmacológicas importantes [7,8]

Fármacos que aumentan el riesgo de hemorragia. La fluoxetina, al igual que otros ISRS, puede aumentar el riesgo de hemorragia del tracto gastrointestinal y en otros lugares. El uso concomitante de fluoxetina con cualquiera de los siguientes fármacos aumenta aún más este riesgo de hemorragia (se excluyen las marcas de productos combinados)

- aspirina (Aspirina Bayer, Durlaza, Ecotrin, Vazalore)
- otros antiinflamatorios no esteroideos, como el ibuprofeno (Advil, Ibu-Tab, Midol Liquid Gels, Motrin Ib, Tab-Profen) y el naproxeno (Aleve, Anaprox DS, Naprelan, Naprosyn)
- warfarina (Coumadin, Jantoven)

Síndrome de la serotonina. La fluoxetina y otros SRRIs raramente pueden causar el síndrome serotoninérgico, una condición potencialmente fatal caracterizada por agitación,

confusión, alucinaciones, taquicardia, presión arterial alta, fiebre alta, escalofríos, sudoración, náuseas, vómitos, diarrea y rigidez muscular. En casos graves, el síndrome puede provocar convulsiones y coma.

El riesgo de síndrome serotoninérgico aumenta cuando la fluoxetina se toma de forma concomitante con otros fármacos que provocan niveles elevados de serotonina en el organismo (véase el Cuadro 2 para ver una lista de ejemplos). Entre dichos fármacos se incluyen, entre otros, ciertos opiáceos, inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) para el tratamiento de la depresión, antidepresivos tricíclicos y triptanes para las migrañas. En el caso de los inhibidores de la MAO y del antibiótico linezolid (Zyvox), el riesgo de síndrome serotoninérgico es tan grande que nunca se deben tomar de forma concomitante con la fluoxetina.

El uso concomitante de fluoxetina con el suplemento dietético Hierba de San Juan también aumenta el riesgo de síndrome serotoninérgico.

Lo que puede hacer

Si necesita un tratamiento con fluoxetina, revise todos sus otros medicamentos con su médico para evaluar si existen interacciones farmacológicas potencialmente importantes. Si está

tomando un medicamento que interactúa con la fluoxetina, es posible que deba suspender o ajustar la dosis del medicamento con el que interactúa, o su médico puede aconsejarle un medicamento diferente para su depresión u otro trastorno mental. Tenga en cuenta que otros medicamentos que no han sido mencionados en este artículo también pueden tener interacciones peligrosas con la fluoxetina.

Cuadro 2: Ejemplos de fármacos orales o nasales que aumentan el riesgo de síndrome serotoninérgico cuando se utilizan de forma concomitante con la fluoxetina

Nombre genérico	Nombres de Marca†	Clase de Medicamentos
almotriptan*	Sólo genérico	Triptan para las migrañas
amitriptilina**	Sólo genérico	Antidepresivos tricíclicos
amoxapina**	Sólo genérico	Antidepresivos tricíclicos
bupirona*	Sólo genérico	Medicamento ansiolítico
desipramina*	Norpramin	Antidepresivos tricíclicos
doxepina**	Silenor	Antidepresivos tricíclicos
eletriptan*	Relpax	Triptan para las migrañas
fentanilo*	Actiq, Fentora, Lazanda, Subsys	Opioide
imipramina**	Tofranil	Antidepresivos tricíclicos
isocarboxazid*	Marplan	Inhibidor de la MOA para la depresión
linezolid	Zyvox	Antibiótico
litio*	Lithobid	Medicamento para el trastorno bipolar
nortriptilina*	Pamelor	Antidepresivos tricíclicos
fenelzina*	Nardil	Inhibidor de la MOA para la depresión
rizatriptan*	Maxalt	Triptan para las migrañas
selegilina*	Emsam, Zelapar	Inhibidor de la MOA para la depresión
sumatriptan*	Imitrex, Onzetra Xsail, Tosymra	Triptan para las migrañas
tranilcipromina*	Parnate	Inhibidor de la MOA para la depresión
tramadol**	Conzip, Qdolo, Ultram	Opioide
zolmitriptan*	Zomig	Triptan para las migrañas

†Se excluyeron los productos combinados de marca.

*Designados como de uso limitado por Worst Pills, Best Pills News

**Designado como "No usar" por Worst Pills, Best Pills News

Referencias

- Wong DT, Perry KW, Bymaster FP. Case history: The discovery of fluoxetine hydrochloride (Prozac). *Nat Rev Drug Discov.* 2005;4(9):764-774.
- Eli Lilly and Company. Label: fluoxetine (PROZAC). October 2021. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/018936s111bl.pdf. Accessed December 6, 2021.
- Eli Lilly and Company. Label: olanzapine and fluoxetine (SYMBYAX). September 2021. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/021520s054bl.pdf. Accessed December 6, 2021.
- Eli Lilly and Company. Label: fluoxetine (PROZAC). October 2021. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/018936s111bl.pdf. Accessed December 6, 2021.
- IBM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Search term: "fluoxetine." Accessed November 12, 2021.
- Eli Lilly and Company. Label: fluoxetine (PROZAC). October 2021. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/018936s111bl.pdf. Accessed November 12, 2021.
- Eli Lilly and Company. Label: fluoxetine (PROZAC). October 2021. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/018936s111bl.pdf. Accessed December 6, 2021.
- IBM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Search term: "fluoxetine." Accessed November 12, 2021.

Interacción fármacos nutrientes en nutrición enteral y parenteral

Vera Carrasco, Oscar

Cuad. - Hosp. Clín. [online]. 2021, vol.62, n.2 [citado 2022-04-22], pp.57-72. Disponible en:

http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1652-67762021000200009&lng=es&nrm=iso

Este artículo es de libre acceso y se puede leer en el enlace del más importantes entre la nutrición enteral y parenteral y los encabezado. Abajo reproducimos una tabla con las interacciones medicamentos.

RESUMEN DE LAS INTERACCIONES IMPORTANTES ENTRE FÁRMACOS Y NUTRIENTES

Fármaco	Tipo de interacción	Recomendación
Antagonistas de los canales del calcio: felodipino, nifedipino, nimodipino, amiodipino, verapamilo etc	El zumo de pomelo incrementa el nivel plasmático y su toxicidad (felodipino hasta un 30%).	Evitar que coincida el tomar zumo de pomelo con la medicación.
Anticoagulantes orales	Los alimentos ricos en vitamina K (brécol, coles, coles de Bruselas, espinacas, nabo, lechuga...) antagonizan su efecto	Mantener una dieta equilibrada sin comer de repente grandes cantidades de estos alimentos
Anticoagulantes orales: warfarina y acenocumarol	El ajo en cantidades altas potencia el efecto anticoagulante (efecto antiagregante del ajo)	Evitar la ingestión en anticoagulados, por riesgo sangrado y hemorragia.
Anticoagulantes orales: warfarina y acenocumarol	La palta o aguacate disminuye sus efectos al reducir su absorción e inducir su metabolismo	Evitar la ingestión simultánea de grandes cantidades de palta. Controlar el tiempo de protrombina de forma periódica.
Anticoagulantes orales: warfarina y acenocumarol	Las crucíferas disminuyen su eficacia al inducir su metabolismo hepático y antagonizar el efecto	Evitar la ingestión simultánea de grandes cantidades de crucíferas. Controlar el tiempo de protrombina de forma periódica.
Antiestrógenos: tamoxifeno	Los fitoestrógenos de la soja antagonizan la acción del fármaco	No tomar soja o fitoestrógenos con antiestrógenos
Antihipertensivos: diuréticos tiazídicos, betabloqueadores	Regaliz o su extracto (por su acción mineralcorticoide)	Evitar tomar regaliz los pacientes hipertensos
Antirrechazo de trasplantes: ciclosporina, tacrolimus.	El zumo de pomelo incrementa los niveles plasmáticos (de ciclosporina hasta un 60%).	Evitar que coincida el tomar zumo de pomelo con la medicación.
Antirretrovirales: zidovudina, Indinavir, didanosina	Los alimentos ricos en grasas reducen su absorción hasta un 50%	Tomar en ayunas o 1 hora antes de las comidas
Antirretroviral; saquinavir y posiblemente otros inhibidores de la proteasa	El ajo en altas cantidades reduce su absorción y/o incrementa su metabolismo	No tomar ajo en los tratamientos anti SIDA
Atenolol	Los alimentos es posible que actúen como barrera física	Tomar con el estómago vacío si se tolera
Azitromicina	Tomar con las comidas disminuye la absorción, se reduce la biodisponibilidad un 43%	Separar la ingesta del fármaco de la comida al menos 2 h
Bifosfonatos: alendronato, clodronato, etidronato	La leche y sales de hierro reducen la absorción y sus efectos	Separar la ingesta del fármaco de la comida al menos 2 h
Carbamocapina, saquinavir, midazolam, alprazolam, triazolam.	El zumo de pomelo incrementa los niveles plasmáticos	Evitar ingerir con zumo de pomelo
Ciprofloxacino, anoxacino, norfloxacino y ofloxacino	La leche y sales de hierro reducen la absorción y sus efectos	Espaciar las tomas y los alimentos con 2 horas.
Ciclosporina y tacrolimus	El zumo de pomelo incrementa niveles plasmáticos de ciclosporina hasta un 60%.	Evitar las tomas con zumo de pomelo. Ingerir con zumo de naranja, leche o batido de chocolate. Monitorizar las concentraciones plasmáticas.
Clozapina, haloperidol, olanzapina, fenitoína, celecoxib, zafirlukast, warfarina	La soja incrementa los niveles plasmáticos de los medicamentos y reacciones adversas	Evitar la ingestión concomitante.
Digoxina	Los alimentos ricos en fibra y pectina unen el fármaco	Tomar el fármaco todos los días a la misma hora en relación con las comidas y no tomarlo con comidas ricas en fibra
Eritromicina	Disminuye la absorción de eritromicina base o estearato	Separar la ingesta del fármaco de la comida al menos 2 h
Felodipino, nifedipino, nimodipino, amiodipino, verapamilo.	El zumo de pomelo incrementa niveles plasmáticos (felodipino hasta un 330%) y su toxicidad.	Evitar tomas con zumo de pomelo. Ingerir con agua
Fluorquinolonas	La leche y sales de hierro disminuyen la absorción un 50% (se forman complejos con cationes divalentes Fe, Mg, Zn, Ca)	Separar la ingesta del fármaco de la comida al menos 2 h
Isoniazida	Tomar con las comidas puede retrasar y disminuir la absorción	Separar la ingesta del fármaco de la comida al menos 2 h
Inhibidores de la monoaminoxidasa (fenelcina, isocarboxácida, tranilcipronina)	Crisis hipertensivas si se toman alimentos con alto contenido en tiramina (quesos fermentados, alimentos escabechados, en conservas o ahumados, vino tinto)	Evitar estos alimentos
Levodopa	Los aminoácidos inhiben de forma competitiva la absorción	No tomar el fármaco con alimentos ricos en proteínas
Lincomiclina	Los alimentos disminuyen la absorción	Tomar el fármaco con el estómago vacío
Metildopa	Los aminoácidos inhiben de forma competitiva la absorción	No tomar el fármaco con alimentos ricos en proteínas
Paracetamol	Los alimentos ricos en pectina retrasan la absorción	Tomar con el estómago vacío si se tolera
Penicilamina	El calcio y el hierro disminuyen la absorción por su efecto quelante	No tomar con productos lácteos o alimentos ricos en hierro o calcio
Penicilinas orales	Disminución de la absorción si se ingiere con alimentos	Separar la ingesta del fármaco de la comida al menos 2 h
Saquinavir	El ajo en cantidades altas reduce la biodisponibilidad al reducir su absorción y/o incrementar su metabolismo	Evitar la toma de preparados con ajo junto con medicamentos anti-sida, ya que se utiliza para bajar niveles de colesterol que ocasionan estos medicamentos.
Sucralfato	Disminución del efecto porque el sucralfato se une a las proteínas de los alimentos	Administrar 1 o 2 horas antes de las comidas
Teofilina de liberación retardada (Theo Dur,...)	Las comidas ricas en grasa pueden alterar la velocidad de absorción produciendo concentraciones elevadas de teofilina	No administrar junto con comidas ricas en grasa o tomar 1 h antes de las comidas
Tetraciclina	Los productos lácteos y el hierro disminuyen la absorción de tetraciclina por su efecto quelante	Separar la ingesta del fármaco de la comida al menos 2 h
Terfenadina, astemizol, cisaprida, pizozida	El zumo de pomelo incrementa los niveles plasmáticos y su cardiotoxicidad	Evitar las tomas con zumo de pomelo o hacerlo con 4 horas de intervalo. Ingerir con agua o con otros zumos.
Tranilcipromina, selegilina, procarbazona, isoniazida	Los alimentos ricos en tiramina producen crisis hipertensivas.	Evitar alimentos ricos en tiramina durante el tratamiento
Zidovudina	Alimentos ricos en grasas disminuyen las concentraciones del fármaco	Tomar en ayunas o 1 hora antes de las comidas. Separar las tomas de los antirretrovirales entre sí y con las comidas

REGLA DE ORO: Es imposible conocer todas las interacciones medicamentosas y todos los efectos secundarios documentados SOSPECHE (Aforismo tomado de Edgar Altamar Pacheco)

¡Ojo! Estos suplementos dietarios no son seguros para su consume*El Colombiano*, 28 de marzo de 2022<https://www.elcolombiano.com/colombia/alerta-sanitaria-del-invima-por-suplementos-dietarios-fraudulentos-LB17071864>

La entidad recomendó no comprarlos ni continuar su uso.

El Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima) emitió una alerta sanitaria a siete suplementos dietarios porque no cuentan con registro sanitario en Colombia.

De acuerdo con la autoridad reguladora, “no garantizan el cumplimiento de criterios de calidad, seguridad y eficacia” y tampoco se conoce su “contenido real, trazabilidad, condiciones de almacenamiento y transporte”.

Mediante una alerta sanitaria, la autoridad recomendó no adquirir y suspender el uso de los siguientes productos: Oil of Oregano 3000 mg, DHT Blocker Hair Formula, Gorgeous Collagen +C Type I y III, Apple Cider Vinegar Diet Plan 1800mg, Super

Lion’s Mane Mushroom 2100mg, Ultimate Carb Control White Kidney Bean 6000mg, Prostaïd Herbal Complex.

Así mismo, indicó a los ciudadanos no comprar medicamentos o suplementos dietarios sin registro sanitario vigente e insistió en que “pueden contener ingredientes que ponen en riesgo su salud”. Además, informó que “muchos de estos productos fraudulentos se comercializan en sitios de internet, redes sociales y cadenas de WhatsApp”.

Las personas que estén consumiendo estos productos deben suspender su uso de manera inmediata e informar al Invima y a los entes de salud locales lo que conozcan sobre los canales o puntos de distribución de estos productos. En caso de reacciones adversas pueden reportarlos a través del sitio web de la entidad.

La OCU alerta contra los adelgazantes de internet: en más de la mitad su venta ni es legal.**Análisis de suplementos alimenticios**

Marta Ricart

La Vanguardia, 11 de abril de 2022<https://www.lavanguardia.com/vida/20220411/8192603/ocu-advierte-adelgazantes-internet.html>

La organización cuestiona la eficacia y seguridad de estos productos que, muchos dicen basarse en productos naturales

Con el buen tiempo proliferan los anuncios de productos *milagro* para perder rápido unos kilos de más y lucir una figura *perfecta* al quitarse abrigos y chaquetas. La Organización de Consumidores y Usuarios (OCU) ha hecho uno de sus habituales análisis en laboratorios, en este caso, de suplementos adelgazantes de venta en internet. Su conclusión es que “lo que seguro que aligeran es el bolsillo”. Es decir, que no se obtienen los resultados por los que se paga.

La organización española ha analizado 20 complementos alimentarios a la venta en internet y, junto a dos asociaciones de consumidores de Bélgica e Italia, han revisado hasta 78, comprados en las principales plataformas (Amazon, Promofarma, Alibaba...) o en sus webs oficiales.

Casi todos prometen una pérdida rápida de quilos al ayudar a quemar grasas o inhibir el apetito. Pero, según la OCU, “optar por comprar estos productos para adelgazar supone una pérdida de tiempo y dinero, y también puede ser perjudicial para la salud”.

La primera constatación es que 12 de los 20 productos adquiridos por la OCU para analizarlos no están autorizados para ser vendidos en España como complementos alimenticios. “Su venta no es legal en nuestro país”, asegura la entidad.

Uno adquirido en Italia contenía un derivado de la anfetamina

No se encontraron en los productos comprados por la OCU sustancias ilegales, pero en uno adquirido en Italia (que también se anuncia en una tienda *on line* en España) se halló

anfetaminilo, derivado de la anfetamina, sustancia estimulante muy adictiva.

Para establecer si estos suplementos funcionan, la organización hizo analizar su composición y la conclusión es que “la mayoría de productos no han demostrado su eficacia o, si lo han hecho, corremos el riesgo de que no estén en la concentración necesaria para que ejerzan el efecto anunciado”. Lo peor es que pueden tener efectos nocivos para la salud.

Cafeína, garcinia y glucomanano

Son ingredientes usuales en estos productos la cafeína, la garcinia cambogia y el glucomanano. Según la OCU, la cafeína ayuda a eliminar más líquidos por la orina, no necesariamente a eliminar grasa y recuerda que su consumo reiterado o abuso puede causar ansiedad, insomnio, trastornos gastrointestinales, temblores y taquicardia. Además hay que pensar que ya la incluyen bebidas de consumo habitual como el café y el te (o las bebidas energéticas).

La garcinia es una fruta que aporta ácido hidroxycítrico, a la que se atribuyen efectos saciantes y modular el apetito, pero que, según la OCU, no se han acreditado científicamente y, además, puede causar toxicidad para el hígado y el corazón, entre otros efectos indeseados.

La OCU señala que el glucomanano, fibra dietética muy soluble y saciante, sí tiene autorizada la indicación de que puede ayudar a adelgazar, “pero solo cuando se sigue una dieta baja en calorías”. Y si se toman más de 3 g/día. Eso de forma continuada puede causar problemas digestivos como diarrea o estreñimiento. De todos modos, la mayoría de productos analizados no llegaban a esa dosis para hacer efecto la fibra.

Del té verde a la alcachofa

Muchos suplementos se escudan en que incluyen "adelgazantes naturales", desde el té verde hasta la alcachofa, pasando por el guaraná, algarrobo, aloe vera... Pero la OCU recuerda que "todas las alegaciones relacionadas con las propiedades de plantas están a la espera de ser validadas", es decir que estos reclamos no tienen respaldo científico ni legal.

El etiquetado es otra de las deficiencias de muchos de los productos: o falta información (como el responsable del producto, pues a veces solos aparece el importador) o no está en español.

Engañosos o que incumplen la ley

Otras veces, los suplementos desaparecen rápido de las plataformas de venta o ni llegan al comprador y es muy difícil encontrar a quien reclamar, dice la OCU. Por ejemplo adquirió muestras de 23 productos pero solo recibió de 20 y le consta que otro fue retenido en la aduana.

"Algunos de los complementos salen por hasta 100 euros al mes si se sigue el tratamiento. Piense en la cantidad de fruta y verdura que podría comprar por esa cantidad", agrega la organización.

La publicidad o el envasado también suelen ser engañosos. La ley prohíbe que induzcan a pensar que aportan beneficios a la salud, ni pueden decir que ayudan a perder peso, grasa o el apetito. Pero lo hacen, favorecidos con nombres que apuntan a ello: Quita Kilos, Adiós Kilos Plus, Termo Quemagrasas, Reduslim, Xtra Slim, Adelga Slim, Weight Control Slim, Dream Body, Magrifit Flash, cita la OCU como ejemplos.

A raíz de lo constatado, ha pedido a la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (que ahora depende del Ministerio de Consumo) mayores controles en la comercialización y el etiquetado de estos productos.

La entidad recomienda "no arriesgar tu salud, tu tiempo ni tu dinero" en este tipo de productos o que, al menos se adquieran en "canales de confianza". También cita la web www.distafarma.aemps.es para comprobar farmacias autorizadas a vender *on line* medicamentos sin receta, suplementos y otros productos *legales*.

Ginkgo biloba: ¿trastornos del ritmo cardíaco?

Rev Prescrire 2020; 40 (446): 903

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022; 25(2)

Tags: arritmia cardíaca, palpitaciones, síncope, bradicardia, fibrilación auricular

En 2020, un análisis de la base de datos de farmacovigilancia de la OMS identificó 162 observaciones de arritmias cardíacas atribuidas al *Ginkgo biloba* [1]. Estaban implicados más de 30 productos que contienen extractos de *Ginkgo biloba*.

En 92 casos, el producto a base de *Ginkgo biloba* fue el único medicamento sospechoso. En 55 casos, las arritmias cardíacas se consideraron graves. Siete pacientes murieron. Los efectos adversos que se informaron más frecuentemente fueron: palpitaciones (67 casos), taquicardia (24 casos), pérdida del conocimiento (14 casos), síncope (13 casos) y bradicardia (10 casos) [1].

En 39 de los 46 casos en los que se ofreció información de seguimiento, se observó una mejora en el ritmo cardíaco después de suspender el *Ginkgo biloba*. Hubo 25 casos bien documentados, incluyendo 20 en los que *Ginkgo biloba* era el único producto medicinal sospechoso. En la mayoría de estos casos, el momento de aparición de arritmias cardíacas fue a los pocos días de haber iniciado su consumo [1].

También se publicaron algunas observaciones detalladas de fibrilación auricular y arritmias ventriculares vinculadas al uso de *Ginkgo biloba*. Estudios en animales han demostrado sus efectos proarrítmicos y antiarrítmicos. Sus hojas contienen una gran cantidad de sustancias que en su mayoría son desconocidas; aún no se han identificado las que están implicadas en las arritmias cardíacas [1,2].

En la práctica, *Ginkgo biloba* expone a los pacientes a un riesgo de padecer hemorragias, trastornos gastrointestinales y cutáneos y reacciones de hipersensibilidad [2]. No tiene eficacia probada (más allá del efecto placebo) para tratar los trastornos cognitivos. El riesgo de padecer trastornos del ritmo cardíaco es una razón más para evitar su uso.

Referencias

1. Barnes J and van Hunsel F "Ginkgo biloba L. and cardiac arrhythmias" *WHO Pharmaceuticals Newsletter* 2020; 3: 14-21.
2. Prescrire Rédaction "Ginkgo biloba" *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2020.

Por qué debe evitar el suplemento a base de hierbas Hierba de San Juan

(Why you should avoid the herbal supplement St. John's wort)

Worst Pills, Best Pills Newsletter, diciembre de 2021

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022; 25(2)

Tags; planta de San Juan, hypericum perforatum, Colaboración Cochrane, antidepresivo, toxicidad por serotonina, síndrome serotoninérgico, citalopram, Celexa, escitalopram, Lexapro, fluoxetina, Prozac, paroxetina, Paxil, Pexeva, Sertralina, Zoloft,

desvenlafaxina, Pristiq, duloxetine, Cymbalta, Drizalma Sprinkle, levomilnacipran, Fetzima, milnacipran, Savella, venlafaxina, Effexor

La hierba de San Juan es un suplemento dietético que suele estar disponible en cápsulas, comprimidos o té [1]. Se deriva de una planta de flores amarillas llamada *hypericum perforatum*.

Los europeos medievales afirmaban que la hierba podía alejar a los espíritus malignos, y en los últimos años se ha promovido como tratamiento para problemas médicos, principalmente la depresión.

El Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen lleva años designando a la hierba de San Juan como "No usar" para la depresión y otros problemas porque hay poca información sobre su eficacia, la dosis adecuada y su seguridad. Dado que es un suplemento dietético, la FDA no ha evaluado el uso de la hierba de San Juan. Esta terapia herbal también tiene interacciones potencialmente peligrosas con numerosos medicamentos. Nuestra recomendación es consistente con las posiciones del Colegio Americano de Médicos [2] y la Asociación Americana de Psiquiatría [3].

Evidencia limitada de eficacia y seguridad

Dos revisiones sistemáticas importantes han analizado la evidencia sobre la hierba de San Juan que proviene de ensayos clínicos aleatorios [4]. La primera revisión, publicada por investigadores de la Colaboración Cochrane en 2008 [5] analizó la evidencia de los ensayos que incluyeron a sujetos con

depresión mayor. Aunque estos investigadores descubrieron que la hierba de San Juan era ligeramente mejor que el placebo y similar a los antidepresivos estándar, este hallazgo casi sólo se constató en los estudios realizados en Alemania. Los investigadores reconocieron que todos los ensayos alemanes reclutaron a los participantes durante las visitas al consultorio médico (estos pacientes son más propensos a tener una depresión menor). Por el contrario, los ensayos realizados en otros países incluyeron a sujetos en entornos de investigación académica o en unidades ambulatorias de hospitales (sujetos que tienen más probabilidades de sufrir una depresión grave).

La segunda revisión sistemática, publicada por investigadores de la corporación RAND en 2016, encontró que la hierba de San Juan es superior al placebo pero no mejor que los antidepresivos estándar para mejorar los síntomas depresivos leves y moderados [6]. Sin embargo, rebajaron la fuerza de sus hallazgos porque hubo una heterogeneidad (diferencias) significativa entre los ensayos. El hecho de que los ensayos alemanes informaran un efecto más fuerte de la hierba de San Juan que otros estudios seguía sin explicar la heterogeneidad entre los ensayos. En general, los ensayos sólo duraron hasta 12 semanas, y no incluyeron a sujetos con depresión grave. Esto significa que se desconoce la utilidad a largo plazo de la hierba de San Juan, en particular para la depresión grave.

Medicamentos orales cuya eficacia disminuye si se combinan con la hierba de San Juan [15-17]

Clase de medicamentos	Nombre genérico	Nombre de marca †
Medicamentos antiarrítmicos	digoxinz	Lanoxin
Antidepresivos	amitriptilinz*	Solo genérico
	nortriptilinz**	Pamelor
	venlafaxina**	Effexor XR
Antihistaminas	fexofenadina	Allegra Allergy, Children's Allegra Allergy
Medicamentos para el asma	teofilina**	Elixophyllin, Theo-24, Theochron
Benzodiacepinas	quazepam*	Doral
Anticonceptivos	ethinyl estradiol and norethindrone	Alyacen 7/7/7, Dasetta 7/7/7, Loestrin y otros
Diluyentes de la sangre	warfarina	Coumadin, Jantoven
Bloqueadores de los canales de calcio para la angina de pecho y la hipertensión	nifedipina	Procardia,* Procardia XL**
	verapamilo	Calan SR, Verelan
Medicamentos para reducir el colesterol	simvastatina***	Flolipid, Zocor
Fármacos para el trasplante de órganos/ inmunosupresores	ciclosporina	Gengraf, Neoral, Sandimmune
	tacrolimus	Astagraf XL, Envarsus XR, Prograf

†Se excluyeron los productos combinados de marca.

*Designados como "No usar" por Worst Pills, Best Pills News

**Designados como de uso limitado por Worst Pills, Best Pills News

***La simvastatina en dosis altas (80 miligramos) está designada como No usar por Worst Pills, Best Pills News. Las formas en dosis más bajas son aceptables.

Investigaciones anteriores demostraron que la hierba de San Juan se asocia a la fotosensibilidad, las reacciones alérgicas de la piel (picor o enrojecimiento), la manía y los episodios psicóticos [7].

Sin embargo, los investigadores de RAND señalaron que las evaluaciones de los efectos adversos que se produjeron durante

los ensayos clínicos eran limitadas, lo que hace difícil evaluar la seguridad de esta hierba.

Es importante destacar que muy pocos ensayos compararon diferentes dosis y productos a base de la hierba de San Juan [8], y que no existen normas adecuadas sobre la potencia o la pureza de estos productos porque no están aprobados ni regulados por la FDA [9].

Interacciones con medicamentos

Otra razón clave para no tomar la hierba de San Juan es que interactúa con más medicamentos que cualquier otro suplemento herbario o dietético [10]. El ingrediente activo de la hierba de San Juan, la hiperforina, activa una enzima en el hígado que acelera la descomposición de muchos fármacos, como los antidepresivos, las píldoras anticonceptivas, los inmunosupresores y ciertos medicamentos para el corazón y la presión arterial (ver el cuadro que incluye algunos ejemplos de estos medicamentos orales) [11]. Como resultado, los efectos terapéuticos de los fármacos que interactúan pueden reducirse o eliminarse.

Además, la hierba de San Juan aumenta el riesgo de síndrome serotoninérgico cuando se toma con ciertos medicamentos denominados inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (entre ellos citalopram [Celexa], escitalopram [Lexapro], fluoxetina [Prozac], paroxetina [Paxil, Pexeva] y sertralina [Zoloft]) y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina (incluidos desvenlafaxina [Pristiq], duloxetina [Cymbalta, Drizalma Sprinkle], levomilnacipran [Fetzima], milnacipran [Savella] y venlafaxina [Effexor XR]) [12,13]. El síndrome serotoninérgico es una afección potencialmente mortal que se caracteriza por hipertensión arterial, aceleración del ritmo cardíaco, elevación de la temperatura corporal, sudoración, confusión, rigidez muscular, temblores y diarrea [14].

Lo que puede hacer

Si estás luchando contra la depresión, es mejor evitar la hierba de San Juan y otros productos no probados. En su lugar, busca ayuda médica porque tanto la terapia cognitivo-conductual como los antidepresivos de segunda generación son igualmente eficaces para tratar la depresión mayor [18]. Informa siempre a tu médico sobre cualquier suplemento dietético que estés tomando.

Referencias

1. Fujihashi A, Ramesh S, Govindarajulu M, et al. St. John's wort: A therapeutic herb to be cautioned for its potential neurotoxic effects and major drug interactions. In: Agrawal DC, Dhanasekaran M, eds. *Medicinal Herbs and Fungi*. Springer; 2021:369-389.
2. Qaseem A, Barry MJ, Kansagara D, et al. Nonpharmacologic versus pharmacologic treatment of adult patients with major depressive

- disorder: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2016;164(5):350-359.
3. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of major depressive disorder. 2010. https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/mdd.pdf. Accessed October 6, 2021.
4. Haller H, Anheyer D, Cramer H, Dobos G. Complementary therapies for clinical depression: an overview of systematic reviews. *BMJ Open*. 2019;9(8):e028527.
5. Linde K, Berner M, Kriston L. St John's wort for major depression (review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;2008(4):CD000448.
6. Apaydin EA, Maher AR, Shanman R, et al. A systematic review of St. John's wort for major depressive disorder. *Syst Rev*. 2016;5(1):148.
7. Knüppel L, Linde K. Adverse effects of St. John's Wort: a systematic review. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(11):1470-1479.
8. Apaydin EA, Maher AR, Shanman R, et al. A systematic review of St. John's wort for major depressive disorder. *Syst Rev*. 2016;5(1):148.
9. Qaseem A, Barry MJ, Kansagara D, et al. Nonpharmacologic versus pharmacologic treatment of adult patients with major depressive disorder: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2016;164(5):350-359.
10. Tsai HH, Lin HW, Simon Pickard A, et al. Evaluation of documented drug interactions and contraindications associated with herbs and dietary supplements: A systematic literature review. *Int J Clin Pr*. 2012;66(11):1056-1078.
11. Fujihashi A, Ramesh S, Govindarajulu M, et al. St. John's Wort: A therapeutic herb to be cautioned for its potential neurotoxic effects and major drug interactions. In: Agrawal DC, Dhanasekaran M, eds. *Medicinal Herbs and Fungi*. Springer; 2021:369-389.
12. Borrelli F, Izzo AI. Herb-drug interactions with St John's wort (*Hypericum perforatum*): An update on clinical observations. *AAPS J*. 2009;11(4):710-727.
13. Eli Lilly and Company. Label: duloxetine delayed release (CYMBALTA). July 2021. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/021427s0561bl.pdf. Accessed October 7, 2021.
14. National Center for Complementary and Integrative Health. Get the facts: St. John's wort and depression. December 2017. <https://www.nccih.nih.gov/health/st-johns-wort-and-depression-in-depth>. Accessed October 7, 2021.
15. Smith-Stephens SL. Highs, lows, and health hazards of herbology: A review of herbal medications with psychotropic effects. *Nurs Clin North Am*. 2021;56(1):137-152.
16. Asher GN, Corbett AH, Hawke RL. Common herbal dietary supplement-drug interactions. *Am Fam Physician*. 2017;96(2):101-107.
17. Fujihashi A, Ramesh S, Govindarajulu M, et al. St. John's Wort: A therapeutic herb to be cautioned for its potential neurotoxic effects and major drug interactions. In: Agrawal DC, Dhanasekaran M, eds. *Medicinal Herbs and Fungi*. Springer; 2021:369-389.
18. Qaseem A, Barry MJ, Kansagara D, et al. Nonpharmacologic versus pharmacologic treatment of adult patients with major depressive disorder: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2016;164(5):350-359.

Suplementos dietéticos con vitamina D: sobredosis en niños

Rev Prescrire 2021; 30 (232): 299

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022; 25(2)

Tags: homeopatía, sobredosis vit D, colecalciferol, ZymaD

A finales de 2020, un centro regional de farmacovigilancia francés informó el caso de un niño de tres meses que fue hospitalizado con vómitos, rechazo del pecho y pérdida de peso.

El niño había nacido a las 36 semanas de gestación, gozaba de buena salud y estaba siendo amamantado. La exploración física reveló signos de deshidratación. Los análisis de laboratorio indicaron hipercalcemia, una concentración plasmática muy baja de la hormona paratiroidea y concentraciones muy altas de 25-

hidroxicolecalciferol y 1.25-dihidroxicolecalciferol. Se discontinuó la vitamina D, tras lo cual los trastornos desaparecieron [1].

Los padres habían recibido una prescripción para administrar al niño *coleciferol* (ZymaD) 10 000 UI/ml, cuatro gotas por día. En lugar de esto, usaron un suplemento dietético que compraron en internet, Sunday 10 000 IU, que contenía vitamina D y cuya tolerancia se suponía que sería mejor, ya que era a base de ingredientes naturales. Mantuvieron la dosis de cuatro gotas por día.

Sin embargo, el suplemento dietético Sunday contiene 10 000 UI por gota, mientras que ZymaD contiene 10 000 UI por ml, es decir, 300 UI por gota. Por lo tanto, con Sunday, el niño recibió 40 000 IU de vitamina D por día durante varias semanas, en vez de los 1200 UI al día que hubiera recibido con ZymaD.

En enero de 2021, la Agencia de Productos de Salud de Francia (ANSM) informó dos casos de sobredosis de vitamina D en niños, vinculados a un suplemento dietético de vitamina D [2].

En la práctica, cuando se prescribe o se ofrece vitamina D es importante asegurarse de que los padres han comprendido bien la dosis y la cantidad de gotas que deben administrar al niño diariamente. Las especialidades farmacéuticas ofrecen una mejor garantía de calidad que los suplementos dietéticos, ya que algunos de estos contienen concentraciones muy altas de vitamina D, y se debe desaconsejar su uso porque conllevan un riesgo de sobredosis accidental.

Referencias

1. Centres de pharmacovigilance Nice-Alpes-Côte d'Azur- et Marseille-Provence-Corse "Surdosage en vitamine D: attention aux dosages des compléments alimentaires !" *Bulletin d'information* 2020; (35): 3.
2. ANSM "vitamine D chez l'enfant: recourir aux médicaments et non aux compléments alimentaires pour prévenir le risque de surdosage" + "Avis complémentaire au point d'information du 27 janvier 2021" 28 January 2021: 4 pages.

Precauciones

Una actualización de la FDA destaca el riesgo de exposición accidental de los niños a los parches de fentanilo

(FDA update highlights risk of accidental child exposure to fentanyl patches)

Worst Pills, Best Pills Newsletter, enero de 2022

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022; 25(2)*

Tags: opiáceo, opioide, naloxona, Narcan, Kloxxado, Zimhi, almacenamiento de medicamentos

El producto que administra fentanilo de forma transdérmica, conocido por la marca Duragesic y disponible sólo con receta médica, es un parche que contiene el potente opioide fentanilo. Se puede aplicar sobre la piel para aliviar el dolor de forma constante y durante todo el día en los pacientes que han desarrollado tolerancia a los opioides. Cada parche se utiliza generalmente durante tres días y luego se desecha.

La FDA ha publicado una actualización para los consumidores advirtiéndoles que los niños que se exponen accidentalmente a estos parches corren el riesgo de sufrir una sobredosis, incluso después de que los parches se hayan utilizado durante tres días completos [1]. Se han informado casos de niños que han enfermado gravemente tras la exposición a los parches de fentanilo, en algunos casos provocando su muerte.

En respuesta a estos informes, la FDA ha publicado recomendaciones para que los padres -o cualquier otra persona que tenga niños en su casa- pueden reducir este riesgo. En primer lugar, guarde los parches en un lugar que los niños no puedan ver ni alcanzar. Los niños, al ver los parches pueden confundirlos con juguetes o pegatinas. En segundo lugar, considere la posibilidad de cubrir con espadrapo el parche mientras lo lleva puesto, para evitar que se caiga. Compruebe periódicamente que

el parche sigue en su sitio. En tercer lugar, deseche el parche viejo inmediatamente después de aplicarse uno nuevo. No los tire a la basura doméstica, donde los niños los pueden alcanzar; en su lugar, dóblelos por la mitad para que los lados adhesivos se peguen y luego tírelos por el retrete.

Si un niño de su casa ha estado expuesto a los parches de fentanilo o a cualquier otro tipo de opioide, llame a urgencias y adminístrele naloxona, si la tiene. La naloxona es un fármaco que si se aplica con la suficiente rapidez puede revertir los efectos de la sobredosis de opioides. Está disponible en aerosoles nasales bajo las marcas Kloxxado y Narcan, y en forma inyectable bajo la marca Zimhi. Si alguien en su casa consume algún opioide de forma crónica, conviene tener a mano naloxona por si hay un caso de sobredosis accidental o intencionada.

Los signos de exposición pediátrica al fentanilo incluyen somnolencia, dificultad para respirar o falta de aliento, hinchazón de la cara, la garganta o la lengua, agitación, fiebre y rigidez muscular.

Referencias

1. Food and Drug Administration. Accidental exposures to fentanyl patches continue to be deadly to children. July 21, 2021. <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/accidental-exposures-fentanyl-patches-continue-be-deadly-children>. Accessed October 25, 2021.

Vitamina D en envases cuentagotas para niños: sobredosis accidentales y contacto con los ojos

Rev Prescrire 2022; 31 (233): 20

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022; 25(2)

Tags: Zyma D, Adrigny, colecalciferol, hipercalcemia, sobredosis vit D

Un centro francés de toxicología ha analizado las circunstancias de 1255 casos de errores en la administración o exposición accidental que ocurrieron al utilizar *vitamina D* en envases cuentagotas: estos incluyeron manipulación por los niños, contacto con los ojos y, sobre todo, sobredosis, causadas por un error o por envases cuentagotas defectuosos. Tan pronto como salen de la maternidad, se debería recomendar a los padres que tomen precauciones cuando administren *vitamina D* a niños pequeños.

La sobredosis de *vitamina D* expone a los niños al riesgo de hipercalcemia, que se manifiesta principalmente con vómitos, rechazo del pecho, pérdida de peso y deshidratación. La hipercalcemia resultante a veces se complica con cálculos en la orina y nefrocalcinosis (depósitos de calcio en los riñones) [1,2].

A principios de 2021, se informaron casos de sobredosis de *vitamina D* con consecuencias clínicas en Francia, por la administración diaria de dosis altas de suplementos dietéticos en gotas. Los padres se las habían dado a sus hijos en lugar de una especialidad farmacéutica menos concentrada, sin recalcular la dosis de *vitamina D* necesaria [1,2]. ¿Cuál es la situación de los suplementos de vitamina D que se clasifican como especialidades farmacéuticas?

Un centro francés de toxicología analizó 1255 llamadas recibidas entre enero de 2017 y abril de 2020 que tenían que ver con especialidades farmacéuticas basadas solo en *colecalciferol*, para uso pediátrico: Zyma D y Adrigny [3].

Manipulación por los niños. En más de la mitad de los casos, los niños tomaron el medicamento por sí mismos; en la mayoría de los casos, habían agarrado el frasco y bebido la solución, o se la habían dado a beber a un niño más pequeño. La dosis de *vitamina D* ingerida fue desde unas pocas gotas hasta una botella entera de 10 ml.

En 15 casos, la solución se derramó en los ojos. En 32 casos, los niños habían logrado abrir la botella ellos mismos. Algunas veces, los padres le daban la botella al niño como distracción al cambiarle los pañales, lo que demuestra que los padres no comprenden el riesgo que eso implica [3].

Contacto con los ojos. La *vitamina D* se administró o derramó en los ojos en 235 ocasiones: en 15 casos lo hizo el niño; en 70 casos, fue accidental, debido a su manipulación incorrecta durante la administración oral; en 11 casos, fue por confundir el envase de la vitamina con gotas oculares u otros medicamentos oftálmicos; en un caso, fue por no haber comprendido la prescripción. No se especificaron las circunstancias en el resto de los casos [3].

Sobredosis, confusión con otros productos y errores en la administración. 66 casos de sobredosis se asociaron con defectos en la botella, por ejemplo: cuentagotas defectuosos con fluido que sale como un “chorro”, en lugar del flujo controlado de líquido que se esperaba (36 veces); desprendimiento – espontáneo o después de la manipulación– de la boquilla del frasco, (17 veces); o solución que se derrama en el borde o el tapón y aumenta la dosis en la administración siguiente (7 veces).

Aproximadamente 100 casos de sobredosis se vincularon con: mala comunicación entre los adultos, que causó que se administrara dos veces; descuidos; errores en la prescripción o errores para comprender correctamente una prescripción [3].

Se informaron sobredosis de varios mililitros (no hay más detalles). En 20 casos, se administró *vitamina D* por vía oral en lugar de otros medicamentos comercializados en botellas similares, como antibióticos (no se dieron más detalles), antiespasmódicos, hierro, productos homeopáticos, probióticos, aceites esenciales, etc.

Trastornos oculares transitorios. En esta serie de llamadas al centro de control de intoxicaciones, las sobredosis ingeridas por lo general parecieron ser asintomáticas. En contraste, el contacto con los ojos ocasionó conjuntivitis y enrojecimiento pasajero del párpado; en ocasiones, a los padres se les hizo difícil lavar los ojos con agua [3].

En la práctica, utilizar los suplementos de vitamina D de manera responsable. El uso de suplementos de *vitamina D* se justifica para la prevención del raquitismo. Parece recomendable evitar la administración frecuente y en grandes cantidades a niños menores de un año [4]. Cuando tengan el alta de la maternidad y se prescriban o se ofrezcan especialidades farmacéuticas que contengan *vitamina D* en envases cuentagotas, se debe establecer que los padres han comprendido correctamente la dosis que deben administrar, cómo administrarla y qué precauciones tomar con los envases cuentagotas, que siempre deberían mantener fuera del alcance de los niños, al igual que el resto de los medicamentos [3].

Selected references from Prescrire’s literature search

1. ANSM “vitamine D chez l’enfant: recourir aux médicaments et non aux compléments alimentaires pour prévenir le risque de surdosage” + “Avis complémentaire au point d’information du 27 janvier 2021” 28 January 2021: 4 pages.
2. Prescrire Editorial Staff “Dietary supplements containing vitamin D: overdose in infants” *Prescrire Int* 2021 ; 41 (232) : 299.
3. Gomes E et al. “Étude des cas d’exposition au Zyma D° et Adrigny® (01/01/2017-14/04/2020)” Centre Antipoison Est CHRU Nancy 13 May 2020: 7 pages.
4. Prescrire Rédaction “Rachitisme: prévention” Premiers Choix Prescrire, updated November 2020: 3 pages.

Preocupación por el haloperidol para el tratamiento del delirio en personas mayores*(Concerns over haloperidol for treating delirium in older people)*

DTB Team

Drug and Therapeutics Bulletin 2022;60:20.https://dtb.bmj.com/content/60/2/20?utm_source=alert&utm_medium=email&utm_campaign=dtb&utm_content=toc&utm_term=28012022*Traducido y resumido por Salud y Fármacos, y publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022; 25(2)***Tags: uso inapropiado de medicamentos, hogares de ancianos, antipsicóticos, demencia, deprescripción****Puntos clave**

- El haloperidol está autorizado para el tratamiento agudo del delirio cuando han fracasado los tratamientos no farmacológicos.
- Las personas mayores tienen mayor riesgo de sufrir los efectos adversos neurológicos y cardíacos del haloperidol.
- El uso de haloperidol en personas mayores frágiles debe ser supervisado cuidadosamente y revisado con regularidad.

Contexto

La Agencia Reguladora de Medicinas y Productos de la Salud del Reino Unido (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency MHRA) ya ha advertido anteriormente sobre los daños asociados al uso de antipsicóticos para las alteraciones del comportamiento que experimentan los ancianos con demencia. Esta última advertencia de seguridad se refiere al uso de haloperidol para el tratamiento agudo del delirio. Aunque las opciones para el manejo del delirio incluyen intervenciones no farmacológicas y farmacológicas, hay escasa evidencia de buena calidad para cualquiera de las estrategias.

Las guías clínicas para tratar el delirio agudo se basan en gran medida en la opinión de los expertos y sugieren que el primer paso debe consistir en identificar y tratar las causas subyacentes (p. ej., infección, anomalías metabólicas o electrolíticas, medicación) y probar las intervenciones no farmacológicas (p. ej., gestión del entorno del paciente, uso de una comunicación eficaz y reorientación).

El haloperidol es una opción cuando otros métodos han fracasado y el paciente está angustiado o su seguridad o la de quienes le rodean está en riesgo. Una guía del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) sugiere el uso de un tratamiento

corto de haloperidol (normalmente durante una semana o menos), comenzando con la dosis más baja clínicamente apropiada y titulando con precaución según los síntomas.

En el tratamiento del delirio agudo en los ancianos, el British National Formulary aconseja utilizar la mitad de la dosis más baja de haloperidol para adultos y ajustarla gradualmente en función de la respuesta hasta un máximo de 5 mg diarios. El Scottish Intercollegiate Guidelines Group recomienda revisar el uso del haloperidol a diario y suspenderlo "tan pronto como la situación clínica lo permita, normalmente en 1 ó 2 días".

Referencias

1. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Haloperidol (haldol): reminder of risks when used in elderly patients for the acute treatment of delirium. Drug Safety Update 2021;15:1. Google Scholar
2. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Review of the use of haloperidol in elderly patients with acute delirium [online], 2021. Available: <https://www.gov.uk/government/publications/review-of-the-use-of-haloperidol-in-elderly-patients-with-acute-delirium/review-of-the-use-of-haloperidol-in-elderly-patients-with-acute-delirium> [Accessed 13 December 2021]. Google Scholar
3. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Antipsychotics: use in elderly people with dementia. Drug Safety Update 2009;2:5–6. Google Scholar
4. National Institute for Health and Care Excellence. Delirium: prevention, diagnosis and management (CG103), [online], 2019. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG103> [Accessed 14 December 2021]. Google Scholar
5. Scottish Intercollegiate Guidelines Group Health Improvement Scotland. SIGN 157 risk reduction and management of delirium [online]. Available: <https://www.sign.ac.uk/media/1423/sign157.pdf> [Accessed 14 December 2021]. Google Scholar
6. Joint Formulary Committee. British National Formulary [online], 2021. Available: <https://bnf.nice.org.uk/> [Accessed 13 December 2021]. Google Scholar

Uso de medicamento para la diabetes en hombres justo antes de la concepción se relacionó con un aumento del 40% en los defectos de nacimiento, revela un estudio

Alejandra Ramos

KVIA, 2 de abril de 2022

<https://kvia.com/news/noticias/cnn-spanish/2022/04/02/uso-de-medicamento-para-la-diabetes-en-hombres-justo-antes-de-la-concepcion-se-relaciono-con-un-aumento-del-40-en-los-defectos-de-nacimiento-revela-un-estudio/>

El uso de metformina en hombres durante un período de tres meses antes de concebir un hijo se relacionó con un riesgo 40% mayor de defectos de nacimiento en sus descendientes, según un estudio publicado en la revista *Annals of Internal Medicine*.

La metformina es un fármaco de primera línea para tratar la diabetes tipo 2.

La investigación, que se realizó en Dinamarca, utilizó registros nacionales para dar seguimiento a más de 1 millón de nacimientos entre 1997 y 2016, y comparó el riesgo de defectos congénitos importantes en los bebés según la exposición del padre a medicamentos para la diabetes. El estudio observó únicamente a niños nacidos de mujeres menores de 35 años y hombres menores de 40. Se excluyeron a los bebés nacidos de mujeres con diabetes.

Hay estudios vinculan la infección por coronavirus con un mayor riesgo de nuevos diagnósticos de diabetes.

Los investigadores consideraron que había habido exposición a la metformina si los hombres recibieron una prescripción del medicamento en los tres meses previos a la concepción, que es el tiempo que tarda el espermatozoides en madurar por completo.

Según el estudio, la frecuencia de malformaciones congénitas en bebés nacidos de hombres con diagnóstico de diabetes tipo 2, pero que no tomaban metformina fue del 3,1% (1.594 niños). Sin embargo, la frecuencia aumentó al 4,6% (788) en niños con exposición paterna a la metformina durante el período previo a la concepción.

Los defectos congénitos genitales, observados solo en bebés varones, fueron los únicos defectos congénitos en el estudio que se asociaron con un aumento del riesgo estadísticamente significativo después del uso de metformina por parte del padre.

Los hombres que tomaron metformina antes o después del período de maduración de tres meses no presentaron un mayor riesgo de tener un bebé con defectos de nacimiento. De igual manera, los hermanos no expuestos de los bebés no estuvieron afectados.

Debido a que investigaciones anteriores han demostrado que la diabetes puede comprometer la calidad del espermatozoides y afectar la fertilidad masculina, los investigadores también compararon las tasas de defectos de nacimiento en los bebés de hombres que tomaron insulina con los que tomaron metformina para asegurarse de que simplemente el diagnóstico de diabetes no fuera un factor contribuyente. Descubrieron que el uso de insulina no estaba asociado con un cambio en la tasa de defectos de nacimiento.

La vacunación contra el covid-19 no afecta la fertilidad de los hombres ni de las mujeres, según un nuevo estudio.

Los investigadores no encontraron ninguna asociación significativa entre los defectos de nacimiento y la exposición paterna a medicamentos para la diabetes distintos a la metformina.

Sin embargo, los autores señalan que no tenían datos sobre otros aspectos de la diabetes, como el control de la glucemia o la adherencia a la medicación, ya que solo evaluaron los datos sobre cuándo se surtieron las recetas. Además, los bebés con una exposición paterna a la metformina también tendían a tener padres mayores y de un nivel socioeconómico más bajo, lo que puede desempeñar un papel.

En una editorial publicada con el estudio, Germain Buck Louis, epidemiólogo reproductivo y perinatal de la Universidad George Mason que no participó en la investigación, dijo que hay evidencia de estudios anteriores que sugieren que “los niveles alterados de testosterona pueden ser el mecanismo subyacente que plantea inquietudes sobre la actividad antiandrogénica de los agentes farmacológicos orales para la diabetes, incluida la metformina” lo que explicaría estos hallazgos.

Louis también destacó que, debido a las limitaciones de este estudio, se necesita más investigación para determinar si los hombres que toman metformina deben tener esto en cuenta, especialmente dada la alta prevalencia de diabetes que puede requerir el uso de metformina.

Actualmente la FDA no ha advertido contra el uso de metformina por parte de hombres que planean tener hijos.

“Se necesita orientación clínica para ayudar a las parejas que planean un embarazo a sopesar los riesgos y beneficios del uso paterno de metformina en relación con otros medicamentos”, escribió Louis.

Otros Temas de Farmacovigilancia

La gabapentina, que se receta mucho más de lo necesario de forma peligrosa, se debería clasificar como sustancia controlada

(Dangerously Overprescribed Gabapentin Should be Classified as a Controlled Substance)

Public Citizen, 9 de febrero de 2021

<https://www.citizen.org/news/dangerously-overprescribed-gabapentin-should-be-classified-as-a-controlled-substance/#:~:text=%E2%80%9CGabapentin%20has%20been%20dangerously%20unscheduled,researcher%20with%20Public%20Citizen's%20Health>

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022; 25(2)

Tags: DEA, anticonvulsivos, enacarbil, Neurotin, Gralise, Horizant, pregabalina, depresión respiratoria, Lyrica, opioides, opiáceos

La evidencia demuestra que la gabapentina se utiliza a menudo de forma incorrecta y se abusa de ella, lo que provoca muertes por sobredosis, especialmente cuando se utiliza con opiáceos

La Administración para el Control de Drogas (DEA) y la FDA deberían clasificar sin demora a la gabapentina, un fármaco contra las convulsiones y el dolor neuropático que se prescribe en exceso, y al fármaco que está estrechamente relacionado con la gabapentina el enacarbil, como sustancias controladas de la lista

V, ya que se mal utilizan cada vez más, se abusa de ellas y se desvían para otros usos, lo que genera dependencia y muertes por sobredosis, dijo hoy Public Citizen en una petición a las agencias.

"La gabapentina ha permanecido sin clasificarse como sustancia controlada durante demasiado tiempo y de forma peligrosa, a pesar de las crecientes pruebas de abuso y uso indebido y de su gran similitud con la pregabalina, que ha estado en la lista V durante más de 15 años", dijo Michael Abrams, investigador principal del Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen y autor principal de la petición.

La gabapentina (disponible bajo las marcas Neurontin y Gralise y en múltiples versiones genéricas) fue aprobada por primera vez por la FDA en 1993, como terapia complementaria para tratar ciertos tipos de convulsiones y, más recientemente, para tratar el dolor neuropático debido a la infección por herpes zóster (una enfermedad conocida como neuralgia postherpética). La gabapentina encarbil, que se convierte en gabapentina tras su ingestión, fue aprobada por la FDA bajo la marca Horizant en 2011 para tratar el síndrome de las piernas inquietas de moderado a grave y, más recientemente, para tratar la neuralgia postherpética.

La gabapentina también se prescribe ampliamente para usos no aprobados por la FDA -los llamados usos "fuera de etiqueta"-, como el tratamiento del trastorno por consumo de alcohol, la tos crónica, el hipo, el dolor posquirúrgico y los sofocos posmenopáusicos. Datos recientes sugieren que más del 80% de las prescripciones de gabapentina son para usos fuera de etiqueta.

La gabapentina, incluso a las dosis recomendadas, puede provocar efectos adversos neurológicos, como mareos, somnolencia, euforia y otros efectos psicodélicos, dependencia, síntomas de abstinencia tras su interrupción y adicción. Además, hay evidencia en humanos y en animales de que la gabapentina puede causar depresión respiratoria (respiración lenta), que puede ser mortal, especialmente cuando se toma en combinación con opioides o fármacos sedantes como las benzodiacepinas.

Numerosos estudios recientes han demostrado que el uso de gabapentina aumenta el riesgo de muerte por sobredosis de opioides. Otras investigaciones han demostrado que, desde 2002, ha aumentado el desvío de la gabapentina de los fines médicos legítimos.

A pesar de estos claros peligros, la gabapentina no está clasificada a nivel federal y, por lo tanto, no está regulada en absoluto por la DEA, a pesar de que un medicamento estrechamente relacionado, la pregabalina -que se comercializa bajo la marca Lyrica para el tratamiento de ciertos trastornos convulsivos y de dolor neuropático- fue clasificada por la DEA como una sustancia controlada de la lista V en 2005. Además, desde 2019 la gabapentina está regulada como sustancia controlada en el Reino Unido, y a partir de 2020, siete estados de EE UU han clasificado a la gabapentina como sustancia controlada de la lista V.

"Teniendo en cuenta el potencial de la gabapentina para causar daños graves y su evidente similitud con la pregabalina, ya clasificada por el gobierno federal, es ilógico que la gabapentina aún no haya sido clasificada por la DEA y la FDA como sustancia controlada", dijo Abrams. "El hecho de que la DEA y la FDA no hayan clasificado a la gabapentina es aún más preocupante si se tiene en cuenta que el fármaco ha sido identificado como un factor que contribuye a la epidemia de sobredosis de opiáceos que sigue asolando nuestra nación."

¿Quiere saber si su medicamento es seguro? Health Canada lo ha hecho más difícil

(Want to see if your drug is safe? Health Canada has made it harder)

Joel Lexchin

The Monitor, 3 de febrero de 2022

<https://monitormag.ca/articles/want-to-see-if-your-drug-is-safe-health-canada-has-made-it-harder>

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022; 25(2)*

Tags: agencias reguladoras, seguridad de medicamentos, acceso a información, secretismo, uso adecuado de medicamentos

Poder acceder a la información más antigua es vital para comprender el funcionamiento del sistema de seguridad de los medicamentos de Health Canada

La seguridad de los medicamentos ha ocupado un lugar destacado en los titulares durante la pandemia, especialmente con los grupos de extrema derecha que propugnan teorías conspirativas como que las vacunas contienen microchips para vigilarnos y alterar nuestro ADN. Dada la desinformación que nos rodea sobre la seguridad de las vacunas y los fármacos, es vital que los canadienses tengan un lugar fácilmente accesible y autorizado para obtener información precisa. Una de esas fuentes debería ser Health Canada, pero la prioridad de la organización no parece ser la seguridad de los medicamentos.

¿Acaba de recibir una receta de su médico y quiere comprobar si Health Canada ha emitido alertas o advertencias de seguridad sobre el medicamento? ¿Quiere ver si se han retirado del mercado medicamentos similares porque finalmente se ha demostrado que no funcionan o son demasiado inseguros? Buena suerte.

Hasta hace unos seis meses, todo lo que tenían que hacer los canadienses era acudir a la base de datos de retiradas y alertas de seguridad que mantiene Health Canada. Les costaba un poco de trabajo buscar toda la información, pero los avisos de seguridad que se remontaban al año 2000 aparecían todos en un solo lugar. Health Canada dice que su base de datos "proporciona un acceso fácil a una lista completa de retiradas, avisos y alertas de seguridad". Pero ahora, si se entra en el mismo sitio, lo que los canadienses ven son alertas y retiradas del mercado de Health Canada, de la Agencia Canadiense de Inspección Alimentaria y del Ministerio de Transporte, todo mezclado, sin que sea fácil buscar sólo los medicamentos o las vacunas. Lo que es aún más preocupante es que estas advertencias sólo se remontan a ocho semanas atrás. Todo lo que sea más antiguo sigue estando disponible, pero el acceso a ese material dista mucho de ser intuitivo.

Poder acceder a la información más antigua es vital para comprender el funcionamiento del sistema de seguridad de los medicamentos de Health Canada. Hasta hace relativamente poco, más del 4% de los medicamentos aprobados en un periodo de cinco años acababan siendo tan inseguros que se retiraban de las farmacias [1]. En los últimos años, esta cifra se ha reducido a cerca del 1%. (Health Canada no mantiene una lista consolidada de los medicamentos que se han retirado por problemas de

seguridad). Este cambio puede indicar que Health Canada está haciendo un trabajo más cuidadoso a la hora de aprobar nuevos medicamentos o puede significar que el departamento no está supervisando la seguridad de los medicamentos tan bien como lo hacía en el pasado. Pero sin un acceso fácil a la información de seguridad de más de ocho semanas, los canadienses no pueden ni siquiera empezar a hacerse estas preguntas, porque no tenemos los datos para saber lo que está pasando.

Health Canada cuenta con una vía de revisión prioritaria [2] para los medicamentos que se supone que ofrecen ventajas terapéuticas significativas. Las solicitudes de los nuevos medicamentos se evalúan en 180 días en lugar de los 300 días habituales [3]. Sin embargo, un tercio de los medicamentos aprobados de este modo acaban llevando advertencias de seguridad graves, en comparación con sólo el 20% de los aprobados en 300 días. Del mismo modo, los medicamentos aprobados sin haber completado los ensayos clínicos a través del proceso de "Aviso de cumplimiento con condiciones" (Notice of Compliance with conditions) [4] de Health Canada también tienen más probabilidades de presentar problemas de seguridad [5]. Tienen que pasar unos tres años para que aparezcan nuevos problemas de seguridad una vez los medicamentos están en el mercado canadiense [6]. Los canadienses sólo conocemos estos problemas de seguridad porque tenemos acceso a datos que se remontan a más de 20 años, pero ahora es mucho más difícil encontrarlos.

La estrategia aparentemente despreocupada de Health Canada a la hora de proporcionar información sobre la seguridad de los medicamentos es un reflejo de cómo trata la seguridad de los medicamentos en general [7]. Hay entre tres y cuatro veces más personal y presupuesto dedicado a la aprobación de los medicamentos nuevos que al control de la seguridad de los medicamentos ya comercializados. La Dirección de Productos Sanitarios Comercializados del Ministerio de Sanidad de Canadá se encarga de controlar la seguridad de los medicamentos que se venden. Sin embargo, no tiene la última palabra sobre la regulación de los medicamentos [8]. Esa es la prerrogativa de la rama de Health Canada que aprobó inicialmente el medicamento. En otras palabras, si hay que retirar el medicamento del mercado, los reguladores tendrían que admitir que cometieron un error, algo que a veces es difícil de hacer.

Desde 2009, cuando se aprueban la mayoría de los nuevos medicamentos, Health Canada exige que el fabricante presente lo que se conoce como Plan de Gestión de Riesgos (RMP) [9]. La razón para exigir el RMP [10], según lo articulado por Health Canada, se debe a que "el conocimiento relacionado con el perfil de seguridad del medicamento puede cambiar con el tiempo a través del uso ampliado en términos de características de los pacientes y el número de pacientes expuestos". Los RMP pueden identificar los problemas de seguridad en una fase temprana del ciclo de vida de un producto, antes de que demasiadas personas resulten perjudicadas. Por ejemplo, si el fármaco se va a utilizar mucho en una población de edad avanzada y hay lagunas en los conocimientos sobre la seguridad en ese grupo, la empresa podría proponer la realización de ensayos adicionales. Los RMP pueden ser importantes para la estrategia global de seguridad. Se podría pensar que, como mínimo, los médicos y los pacientes deberían saber qué contiene el RMP, pero esa información y los resultados

de los compromisos que las empresas asumen como parte del RMP no son de dominio público.

Por último, cuando se identifica un problema de seguridad grave con un medicamento, lo que suele pasar es que Health Canada se reúne con la empresa para discutir lo que se debe hacer. De hecho, según un documento de orientación de Health Canada de 2008, los fabricantes son responsables de emitir cuatro de los 13 tipos diferentes de documentos de comunicación de riesgos [11]. Sin embargo, las empresas son reacias a admitir que puede haber problemas con sus medicamentos [12]. ¿Qué ocurre en estas reuniones? ¿Influye el punto de vista del fabricante en la forma en que Health Canada aborda el problema de seguridad? Una vez más, esta información no se divulga.

Si no se invierte en personal y recursos, y si no se proporciona la información adecuada, no se conocerá la verdadera imagen de la seguridad de los medicamentos que los médicos prescriben y la gente toma. Y los bloqueos para acceder a la información y la percepción de falta de transparencia tienen consecuencias aún más peligrosas en el actual clima de desinformación y con las narrativas anticientíficas que circulan.

Referencias

1. Lexchin J. How safe are new drugs? Market withdrawal of drugs approved in Canada between 1990 and 2009 *Open Medicine* 2014;8(1)e1 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4085091/pdf/OpenMed-08-14.pdf>
2. Health Canada. Guidance for Industry - Priority Review of Drug Submissions 6 de febrero de 2009 <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/guidance-documents/priority-review/drug-submissions.html>
3. Lexchin J. New Drugs and Safety: What Happened to New Active Substances Approved in Canada Between 1995 and 2010? *Arch Intern Med.* 2012;172(21):1680–1681. doi:10.1001/archinternmed.2012.4444
4. Health Canada. Guidance Document: Notice of Compliance with Conditions (NOC/c) <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/guidance-documents/notice-compliance-conditions.html>
5. Lexchin, J. Post-market safety warnings for drugs approved in Canada under the Notice of Compliance with conditions policy. *Br J Clin Pharmacol.* 2015; 79, 847– 859. doi: 10.1111/bcp.12552.
6. Lexchin J. Postmarket safety in Canada: are significant therapeutic advances and biologics less safe than other drugs? *A cohort study.* *BMJ Open* 2014;4:e004289. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004289
7. <https://shpm.info.yorku.ca/files/2020/09/Health-Canada-funding-distribution-2004-2020.pdf>
8. https://capra.ca/uploads/archive/presentations/may2003_mhpd.pdf
9. Health Canada. Guidance Document - Submission of Risk Management Plans and Follow-up Commitments. 26 de junio de 2015 <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/reports-publications/medeffect-canada/guidance-document-submission-risk-management-plans-follow-commitments.html>
10. Health Canada. Guidance Document - Submission of Risk Management Plans and Follow-up Commitments, 26 de junio de 2015 <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/reports-publications/medeffect-canada/guidance-document-submission-risk-management-plans-follow-commitments.html>
11. https://publications.gc.ca/site/archived-archived.html?url=https://publications.gc.ca/collections/collection_2008/hc-sc/H164-91-2008E.pdf

12. Lexchin J. Companies' statements about drugs withdrawn from the Canadian market: A descriptive analysis. *Int J Risk Saf Med*. 2021;32(4):331-341. doi: 10.3233/JRS-210013. PMID: 34057099.

Las mujeres tienen más efectos secundarios graves con el tratamiento oncológico que los hombres

NIH, 15 de Abril de 2022

<https://www.cancer.gov/espanol/noticias/temas-y-relatos-blog/2022/mujeres-efectos-secundarios-graves-tratamiento-cancer>

Editado por Salud y Fármacos

Según un nuevo estudio, las mujeres tienen más probabilidad que los hombres de experimentar efectos secundarios graves durante los tratamientos de cáncer, como la quimioterapia, la terapia dirigida y la inmunoterapia.

Los investigadores descubrieron que el riesgo de efectos secundarios graves fue un 34 % más alto en las mujeres que en los hombres. La desigualdad por sexo en los efectos secundarios graves resultó ser aún más marcada entre los pacientes que recibían inmunoterapia, ya que entre las mujeres hubo casi un 50 % de aumento del riesgo de efectos secundarios graves en comparación con los hombres [1].

Estos hallazgos surgen del análisis de varias décadas de datos de 202 ensayos clínicos realizados entre 1989 y 2019 por la Red de Investigación Oncológica del Grupo Oncológico del Sudoeste (SWOG) con el patrocinio del Instituto Nacional del Cáncer (NCI). Más de 23.000 hombres y mujeres participaron en los ensayos clínicos.

El equipo del estudio llegó a la conclusión de que los efectos secundarios más graves en las mujeres indican que, en el tratamiento de cáncer, "hay grandes diferencias según el sexo". Los resultados de los estudios se publicaron el 4 de febrero en el *Journal of Clinical Oncology*.

Los investigadores ya sabían que las mujeres tenían un aumento del riesgo de efectos secundarios por la quimioterapia. Pero pocos estudios comprobaron si este patrón era válido en el caso de los tratamientos más nuevos, como las inmunoterapias y las terapias dirigidas.

“Este estudio representa un llamado a la acción para que los investigadores profundicen” en el análisis de las diferencias por sexo relacionadas con las terapias oncológicas, comentó el investigador principal del estudio, el doctor Joseph Unger, del Centro de Investigación Oncológica Fred Hutchinson. El NCI financió, en parte, este estudio realizado por la Red de Investigación Oncológica del SWOG.

El doctor Unger también indicó que se necesita más investigación para comprender mejor los motivos de estas diferencias por sexo informadas en el estudio.

Los nuevos resultados confirman observaciones anteriores en estudios más pequeños, señaló la doctora y licenciada en Medicina Berna Özdemir, de la Universidad del Hospital de Berna (Suiza), que analiza las diferencias por sexo en la formación y los desenlaces del cáncer, pero que no participó en la investigación.

Los resultados también “recalcan la necesidad de contar con

métodos de tratamiento personalizados que tengan en cuenta el sexo del paciente”, añadió la doctora Özdemir.

Notificaciones de efectos secundarios en estudios clínicos grandes

A fin de llevar a cabo el estudio, los investigadores usaron datos de pacientes que participaron en ensayos clínicos grandes, que no estudiaron cánceres específicos de un sexo o predominantes en un sexo (como el cáncer de mama). Los efectos secundarios graves, que también se llaman eventos adversos graves, se notificaron mientras los participantes en los estudios clínicos recibían tratamiento.

De los pacientes cuyos datos se incorporaron en el estudio, el 38 % eran mujeres y el 62 % eran hombres. El doctor Unger señala que estos porcentajes representan las proporciones generales de mujeres y hombres con cánceres que no son específicos de un sexo. Casi tres cuartos de los pacientes recibieron quimioterapia, mientras que el resto se trató con terapia dirigida o inmunoterapia.

Los investigadores recopilaron los datos de eventos adversos de grado 3 o superiores que notificaron los pacientes durante el tratamiento. En conjunto, el 65 % de los pacientes presentaron uno o más eventos adversos graves.

En el estudio se evaluaron dos categorías amplias de efectos secundarios: 1) sintomáticos (como dolor o náusea), notificados por el paciente, y 2) objetivos (como la hipertensión), documentados a través de una prueba de laboratorio o un instrumento o dispositivo médico.

Los efectos secundarios objetivos se clasificaron como hematológicos o no hematológicos (es decir, relacionados o no con la sangre o la médula ósea). Los investigadores analizaron 13 categorías sintomáticas y 14 categorías objetivas de eventos adversos.

Las mujeres tuvieron un riesgo mayor de efectos secundarios sintomáticos graves y efectos secundarios objetivos graves (como anemia y neutropenia) en comparación con los hombres. También fue más probable que las mujeres tuviesen 5 o más efectos secundarios graves.

Entre los pacientes que recibían inmunoterapia, las mujeres presentaron un 66% de aumento del riesgo de efectos secundarios sintomáticos, en comparación con los hombres. “Para las inmunoterapias, encontramos diferencias muy grandes”, recaló el doctor Unger.

Las limitaciones del estudio incluyen que los participantes de los ensayos clínicos solían ser más jóvenes y estaban en mejor

estado de salud que los pacientes que no recibían tratamiento en un ensayo clínico, según el doctor Unger y sus colegas.

La medicina personalizada también según el sexo

Aunque en el estudio los motivos de las diferencias por sexo no son claras, el doctor Unger y sus colegas contemplaron varias explicaciones posibles. Además de las diferencias biológicas entre ambos sexos, quizás haya diferencias entre el modo en que los hombres y las mujeres perciben o notifican los efectos secundarios de la terapia, las dosis y la administración de las terapias.

“Hay muchas explicaciones posibles e intrigantes de estos hallazgos”, señaló el doctor Unger.

Añadió que entender los mecanismos de las diferencias por sexo podría llevar a nuevas formas de crear y administrar terapias con menor toxicidad, en particular, para las mujeres.

El aumento del riesgo de los efectos secundarios en las mujeres que se ha observado en el estudio es “preocupante”, comentó la coautora del estudio, la doctora Lori Minasian, de la División de Prevención del Cáncer del NCI. “Necesitamos averiguar por qué ocurre esto”.

Según la doctora Minasian, los nuevos hallazgos servirán también de base para individualizar más la medicina oncológica. Hasta la fecha, el campo de la medicina personalizada se concentra sobre todo en dirigirse a ciertos cambios tumorales, como las proteínas anormales. Añadió que, en el nuevo estudio se subraya la necesidad de considerar al paciente en su totalidad, no solo por el tumor.

El doctor Unger estuvo de acuerdo. “El sexo del paciente en realidad no se considera un componente para individualizar la medicina oncológica”, comentó. “Pero si otros grupos confirman los nuevos hallazgos, entonces se debería incluir el sexo del paciente”.

Diferencias entre el género y el sexo

Cuando los investigadores informan sobre una diferencia entre los hombres y las mujeres, en especial, cuando notifican cómo se siente un paciente después del tratamiento, a veces se confunde lo que es por causa de la diferencia de género y la diferencia de sexo, aclaró la doctora Sabra Klein, codirectora del Centro de Investigación sobre Salud, Sexo y Género de la Mujer en la Escuela de Salud Pública Bloomberg de la Universidad Johns Hopkins.

El sexo se refiere a las características biológicas. El género se refiere a “los comportamientos, las ocupaciones, el acceso, la utilización o las percepciones (en este caso, de la atención médica) definidas por nuestras normas sociales y culturales”, explicó la doctora Klein.

En los estudios anteriores, se observó que los hombres y las mujeres notificaban de forma diferente los efectos secundarios de los tratamientos, si es que los notificaban.

“A las mujeres tal vez les parece socialmente aceptable admitir que tuvieron dolor, molestia o malestar después de un tratamiento, que en nuestra cultura se percibe como algo que no

es masculino”, señaló la doctora Klein. “Por eso, no podemos descartar que el género influyera de alguna forma en los datos recopilados para este estudio”.

Pero la desigualdad por sexo en el estudio actual también se observó en los efectos secundarios notificados de forma objetiva, que incluyeron los resultados de pruebas de laboratorio, en los que no influyen las posibles diferencias en la forma de notificar los efectos secundarios por parte de los hombres y las mujeres.

“Es obvio que las diferencias de notificación no explican todos los hallazgos”, comentó el doctor Unger. “Parece que hay también algo biológico”.

Los aspectos biológicos se vincularon a las diferencias por sexo en otros desenlaces del cáncer, como las distintas respuestas al tratamiento de las personas con cáncer de encéfalo. Muchas diferencias biológicas entre los hombres y las mujeres se asocian con las hormonas sexuales, como la testosterona o el estrógeno.

“Hay diferencias por sexo en las respuestas inmunitarias inflamatorias que contribuyen a las reacciones adversas a los medicamentos, y también hay diferencias por sexo que se observan en el metabolismo de los medicamentos”, destacó la doctora Klein.

En otros estudios, se hallaron desigualdades por sexo tanto en la respuesta a los tratamientos como en los efectos secundarios de los tratamientos que afectan al sistema inmunitario [2]. Estas incluyen las vacunas contra la gripe y los tratamientos a base de anticuerpos para enfermedades autoinmunitarias como la artritis.

El patrón de aumento en la notificación de eventos adversos en las mujeres del estudio del SWOG coincide con la notificación de eventos adversos para las vacunas y otros medicamentos, destacó la doctora Klein.

Concientizar sobre las diferencias en los efectos secundarios

A los investigadores cada vez les interesan más las diferencias por sexo en los tratamientos de cáncer. La doctora Özdemir es miembro directivo de la Comisión de Medicina por Género de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), cuyo propósito es promover la investigación que mejore la comprensión de las diferencias por sexo relacionadas con el cáncer y su tratamiento.

“La investigación del equipo del doctor Unger es muy oportuna”, comentó la doctora Özdemir. “Nuestra comisión quiere aumentar la conciencia sobre las posibles diferencias por sexo en la incidencia del cáncer, las características biológicas tumorales y los efectos del tratamiento”. El grupo también “alienta a los profesionales que se dedican al tratamiento del cáncer a tener en cuenta el sexo y el género en sus actividades de educación, investigación y práctica”.

Una de las lecciones principales del estudio del SWOG, recalcó la doctora Özdemir, es que los investigadores que llevan a cabo estudios clínicos sobre terapias para el cáncer deben notificar los resultados de la eficacia y seguridad de los tratamientos según el sexo del paciente.

Esta información ayudará a fundamentar las decisiones acerca del tratamiento más adecuado para los pacientes y determinar la mejor forma de crear y administrar las nuevas terapias, añadió.

Referencias

1. Unger JM, Vaidya R, Albain KS, LeBlanc M, Minasian LM, Gotay CC, Henry NL, Fisch MJ, Lee SM, Blanke CD, Hershman DL. Sex Differences in Risk of Severe Adverse Events in Patients Receiving Immunotherapy, Targeted Therapy, or Chemotherapy in Cancer Clinical Trials. *J Clin Oncol.* 2022 May 1;40(13):1474-1486. doi: 10.1200/JCO.21.02377. Epub 2022 Feb 4. PMID: 35119908.
2. Klein SL, Morgan R. The impact of sex and gender on immunotherapy outcomes. *Biol Sex Differ.* 2020 May 4;11(1):24. doi: 10.1186/s13293-020-00301-y. PMID: 32366281; PMCID: PMC7197158.