

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 26, número 2, mayo 2023



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
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). 632 Skylda Dr, El Paso Tx 79912. Teléfono: (202) 9999079 ISSN: 2833-1281 (formato: en línea) DOI: 10.5281/zenodo.7882000

Índice

BF: Farmacovigilancia 2023; 26 (2)

Novedades sobre la Covid

Vigilancia de la seguridad de las vacunas covid-19: Perspectiva de la Agencia Europea de Medicamentos Durand J, Dogné JM, Cohet C, et al	1
La FDA anuncia que Evusheld ya no está autorizado para uso en emergencia en EE.UU. FDA, 26 de enero de 2023	2
Tasas basales de 41 acontecimientos adversos de especial interés para las vacunas covid-19 en 10 bases de datos de salud europeas - un estudio de cohortes ACCESS Willame C, Dodd C, Durán CE et al	2
Petición ciudadana de la Coalición que Defiende el Etiquetado/Fichas Técnicas Apropiado de Medicamentos 31 de enero de 2023	3
Daños graves de las vacunas covid-19: una revisión sistemática Gøtzsche PC, Demasi M	4

Solicitudes y Retiros del Mercado

Para ofrecer una mejor atención al paciente: medicamentos a evitar en 2023 Rev Prescrire 2023; 32 (245)	4
Cambios principales en la actualización de 2023 Rev Prescrire 2023; 32 (245): 52	14
Leuginasa. Este medicamento estaba destinado a salvar la vida de niños, pero en su lugar, están muriendo Bureau of Investigative Journalism, 26 de enero de 2023	14
hidroxietil-almidón. Sanidad retira estos tres conocidos medicamentos de las farmacias Daniela Londoño	21
El comisionado de la FDA y la directora científica anuncian la decisión de retirar la aprobación de Makena FDA, 6 de abril de 2023	22
Octralin. Llamam a médicos a no suministrar ni recetar Octralin para pacientes trasplantados UNOTV, 14 de febrero de 2023	22
Un nuevo estudio respalda nuestra clasificación de "No usar" para la rosuvastatina Worst Pills, Best Pills. febrero de 2023	23

Solicitudes y Cambios al Etiquetado/Ficha Técnica

Se actualiza la etiqueta del aducanumab para incluir los riesgos de hemorragia cerebral Marco Meglio	25
Un medicamento no aprobado a base de fosfato potásico pone a los lactantes en riesgo de toxicidad por aluminio FDA, 9 de febrero de 2023	26

Reacciones Adversas

Prevalencia mundial del síndrome de Stevens-Johnson y de la necrólisis epidérmica tóxica asociada a antibióticos: Una revisión sistemática y un metaanálisis. Lee EY, Knox C, Phillips EJ.	26
Agonistas del GLP-1 como la liraglutida: cálculos biliares y colecistitis Rev Prescrire 2023; 32 (244): 20	27
Citalopram o escitalopram: muerte súbita cardíaca Rev Prescrire 2022; 42 (468): 747	28

Cladribina por vía oral: lesión hepática Rev Prescrire 2023; 32 (244): 20	28
Duvesilib. La FDA alerta de efectos adversos graves: posible aumento en el riesgo de muerte con el medicamento para el cáncer Duvelisib Worst Pills, Best Pills, octubre de 2022	29
Infliximab durante el embarazo: infecciones por BCG mortales en niños Rev Prescrire 2023; 32 (244): 21	29
Inhibidores de la anhidrasa carbónica. Colirio de dorzolamida y brinzolamida: síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y anemia aplásica Rev Prescrire 2022; 42 (469): 826	30
Mounjaro. Los medicamentos que están de moda para perder peso podrían afectar tu rostro Amy Synnott	30
Tofacitinib (Xeljanz, Xeljanz ER) para la artritis reumatoide incrementa el riesgo de infecciones Worst Pills, Best Pills, febrero de 2023	32
Zolgensma: la EMA ofrece nuevas recomendaciones por el riesgo hepático Salud y Fármacos	34

Interacciones

Interacciones importantes del antidepresivo nortriptilina (Pamelor) con otros medicamentos Worst Pills, Best Pills. febrero de 2023	35
Interacciones importantes de la espironolactona, el diurético ahorrador de potasio, con otros medicamentos Worst Pills, Best Pills. noviembre de 2022	37
Interacciones importantes del antidepresivo citalopram (Celexa) con otros medicamentos Worst Pills, Best Pills, octubre de 2022	39
Interacciones del ISRS fluvoxamina con otros medicamentos Worst Pills, Best Pills. diciembre de 2022	41
Brivudina (Nervinex y Brivudina Aristo): Recordatorio de interacción potencialmente mortal con antineoplásicos que contienen 5-fluoropirimidinas (capecitabina, 5-fluorouracilo, tegafur, floxuridina) y con fluocitosina AEMPS, 20 de febrero de 2023	43
Sotalol. Interacciones importantes del sotalol con otros medicamentos Worst Pills, Best Pills. enero de 2023	43

Precauciones

Los fármacos antiepilépticos se asocian con un mayor riesgo de enfermedad de Parkinson Batya Swift Yasgur	45
Benzodiacepinas: glaucoma agudo de ángulo cerrado Rev Prescrire 2023; 32 (244): 19	46
El cannabis podría interferir en el embarazo - Un estudio retrospectivo halla vínculos entre la exposición al cannabis y mayores tasas de mortinatalidad y trastornos hipertensivos Ed Susman	47
Metformina durante el embarazo: posible riesgo de malformaciones Rev Prescrire 2022; 42 (469): 828-830	48
Trimebutina: demasiados riesgos cardíacos Rev Prescrire 2023; 32 (244): 21	51
Un estudio relaciona el uso de formulaciones orales de paracetamol que contienen sodio (Tylenol) con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares Worst Pills, Best Pills, noviembre de 2022	51

Sobredosis de vitamina D en un adulto: hipercalcemia e insuficiencia renal Rev Prescrire 2022; 42 (469): 826	43
Lo que los médicos deben saber sobre la xilacina en el fentanilo - La naloxona sigue funcionando, pero se puede requerir un apoyo adicional; el cuidado de las heridas es un reto Kristina Fiore, Joyce Frieden	54
Exposición in útero a antieméticos y riesgo de cáncer colorrectal en la edad adulta Murphy CC, Cirillo PM, Krigbaum NY, Singal AG, Cohn BA,	57
Un estudio confirma el riesgo de deficiencia de B12 por la metformina Karen Blum	57
Asociación del uso de inhibidores de la bomba de protones con el riesgo de adquirir enterobacterias farmacorresistentes. Willems RPJ, Schut MC, Kaiser AM, et al.	58
El uso de inhibidores de la bomba de protones en la diabetes de tipo 2 se relaciona con eventos cardiovasculares Mitchell L. Zoler	59
Uso de Antidepresivos y riesgo de resultados adversos: estudio basado en una cohorte poblacional Bansal N, Hudda M, Payne RA, Smith DJ, Kessler D y Wiles N.	60

Otros Temas de Farmacovigilancia

Uso reciente de la extrapolación pediátrica en el desarrollo de fármacos pediátricos en EE UU Ye J, Zhang V, Strimenopoulou F, Zhao Y, Pan H, Shabbout M, Gamalo M.	62
Posibles interacciones farmacológicas en las prescripciones para los pacientes de una unidad de cuidados intensivos de Oliveira, M. B. M., de Moraes, S. S., & Badin, R. C.	63
Uso de fármacos fuera de indicación y prevalencia de reacciones adversas a medicamentos en la unidad de cuidados intensivos de adultos en un hospital público brasileño. Moreira LP, Guedes MM, Perraud EB, Peixoto-Junior AA, Francelino EV, Fonteles MF	63
Evaluación de los criterios de clasificación de los medicamentos de uso durante el embarazo en distintos países. Calazans Lima Rocha M, Rocha Cuzzuol B, de Souza Barcelos I, Oliveira Silva K.	64
Medicamentos inmunosupresores y biológicos en el embarazo, la lactancia y la fertilidad en enfermedades inmunomediadas Ibarra Barrueta O et al.	64
Análisis de las estrategias de evaluación y mitigación de riesgos de los medicamentos teratógenicos: Variabilidad en las medidas de prevención primaria y secundaria. Brown BL, Kesselheim AS, Sarpatwari A	65
Efecto de la combinación de diuréticos, inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona y antiinflamatorios no esteroideos o metamizol (triple whammy) en la hospitalización por lesión renal aguda: Un estudio anidado de casos y controles. Calvo, DM, Saiz, LC, Leache, L, et al.	65
Desempeño de las razones de notificación proporcional subgrupadas en el sistema de notificación de eventos adversos de la FDA. Dauner DG, Zhang R, Adam TJ, Leal E, Heitlage V, Farley JF.	66
Utilidad de los diagnósticos alertantes CIE-10 para identificar acontecimientos adversos por los medicamentos en los servicios de urgencias Jesús Ruiz Ramos, Marc Santos Puig, Laia López Vinardell, et al	66

Novedades sobre la Covid

Vigilancia de la seguridad de las vacunas covid-19: Perspectiva de la Agencia Europea de Medicamentos

(*Safety Monitoring of COVID-19 Vaccines: Perspective from the European Medicines Agency*)

Durand J, Dogné JM, Cohet C, et al

Clin Pharmacol Ther. 2022 Dec 16;10.1002/cpt.2828. doi: 10.1002/cpt.2828.

<https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cpt.2828> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos 2023; 26 (2)*

Tags: pandemia, EMA, seguridad de vacunas, formas de evaluar eventos adversos, ARNm, miocarditis, trombosis con síndrome de trombocitopenia, EudraVigilance, consorcio ACCESS

Resumen

En 2021, antes de que se empezaran a distribuir las vacunas contra la enfermedad por coronavirus 2019 (covid-19) en la Unión Europea se preveía que muchos aceptarían la vacuna, dando lugar a un volumen sin precedentes de datos de seguridad procedentes de informes espontáneos y de la evidencia de la práctica clínica (*real world evidence*).

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) realizó actividades específicas para garantizar un mejor monitoreo de la información emergente sobre la seguridad de las vacunas, incluyendo una supervisión intensiva de los informes de acontecimientos adversos de especial interés y la comparación de los eventos observados con los esperados. La EMA también encargó varios estudios observacionales independientes que utilizaron una amplia red de bases electrónicas de datos de servicios de salud y recopilaron datos primarios a través de aplicaciones móviles y basadas en la web.

Esta preparación fue clave para detectar dos señales de seguridad importantes: la trombosis con síndrome de trombocitopenia (STT), una nueva entidad clínica asociada a las vacunas que utilizan a un adenovirus como vector, y la miocarditis/pericarditis con las vacunas de ARN mensajero. Al no existir una definición de caso ni tasas basales, la señalización del STT fue especialmente difícil. Sin embargo, fue rápidamente identificada, evaluada, contextualizada y el riesgo minimizado gracias a una estrecha vigilancia y un uso eficiente de la evidencia disponible, la experiencia clínica y herramientas reguladoras flexibles.

Estas dos señales mostraron como se complementan los datos espontáneos y los de la práctica clínica, ya que los primeros permiten identificar y comunicar rápidamente el riesgo y los segundos profundizar en su caracterización. La pandemia por covid-19 ha mejorado enormemente el desarrollo de herramientas y métodos para aprovechar el volumen sin precedentes de datos de seguridad que se ha generado para las vacunas. Entre las áreas en las que se puede seguir mejorando figura el mejorar y armonizar la recopilación de datos en todos los Estados Miembro (por ejemplo, la exposición estratificada a la vacuna) para respaldar la evaluación de señales en todos los grupos de población, la contextualización del riesgo y la comunicación de la seguridad.

Puntos importantes:

- Las actividades de preparación, el seguimiento intensivo y la eficaz red de farmacovigilancia de la UE fueron esenciales para detectar y gestionar rápidamente los problemas de

seguridad que iban surgiendo con las vacunas covid-19, informar a los profesionales de la salud y a los vacunados, orientar a los responsables de elaborar las políticas de vacunación y mantener la confianza del público en las vacunas.

- El amplio uso de las vacunas covid-19 se ha traducido en un volumen sin precedentes de datos de seguridad, en particular, de notificaciones de reacciones adversas a EudraVigilance. Estrategias mejoradas de detección de señales, incluyendo los análisis O/E (observado/esperado) han ayudado a clasificar, priorizar y contextualizar el elevado volumen de notificaciones.
- El consorcio ACCESS, financiado por la EMA, generó tasas basales de incidencia para los AESI (eventos adversos de interés especial). La EMA también encargó varios estudios observacionales aprovechando grandes redes multinacionales de bases de datos de servicios de salud para apoyar aún más la supervisión de la seguridad de las vacunas.
- El STT es un nuevo síndrome complejo con desenlace potencialmente grave que surgió pocas semanas después de que Vaxzevria (ChAdOx1-S) se empezara a distribuir en Europa. No había tasas basales de incidencia específicas para TTS, pero los primeros análisis O/E para la trombosis del seno venoso cerebral, una de las características clave de TTS, mostraron proporciones más altas de lo esperado, especialmente entre los vacunados más jóvenes. Un ejercicio de contextualización reveló que los beneficios de Vaxzevria aumentaban con la edad y las tasas de infección.
- La red de agencias reguladoras de la UE estuvo a la vanguardia de la identificación, caracterización y mitigación del riesgo de TTS para Vaxzevria y fue proactiva en el tratamiento del mismo riesgo para Jcovden, antes de que la vacuna se distribuyera en Europa.
- La señal de miocarditis surgió inicialmente en Israel y afectó predominantemente a hombres jóvenes vacunados, después de haber recibido la segunda dosis. Estas tendencias se confirmaron en EudraVigilance mediante revisiones de casos y análisis O/E, tanto para Comirnaty como para Spikevax. El riesgo se cuantificó posteriormente en grandes estudios farmacoepidemiológicos.
- Los datos de EudraVigilance y la evidencia de la práctica clínica fueron complementarios y decisivos a la hora de abordar nuevos problemas de seguridad, ya que los informes espontáneos permitieron detectar, caracterizar y comunicar rápidamente los riesgos, antes de que se pudieran generar más pruebas de la práctica clínica.

La FDA anuncia que Evusheld ya no está autorizado para uso en emergencia en EE.UU.

(FDA announces Evusheld is not currently authorized for emergency use in the U.S.)

FDA, 26 de enero de 2023

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-announces-evusheld-not-currently-authorized-emergency-use-us>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos* 2023; 26 (2)

Tags: pandemia, uso en emergencia, tixagevimab, cilgavimab, covid, variante omicron

La FDA ha revisado hoy la Autorización para Uso en Emergencia (EUA) de Evusheld (tixagevimab coenvasado con cilgavimab) y ha restringido su uso a cuando la frecuencia combinada de variantes no susceptibles de SARS-CoV-2 a nivel nacional sea menor o igual al 90%. En base a esta revisión, Evusheld no está actualmente autorizado para su uso en EE UU, hasta que la FDA emita un nuevo aviso.

Los datos muestran que es poco probable que Evusheld sea activo frente a determinadas variantes del SARS-CoV-2. Según los datos más recientes de CDC Nowcast, se estima que en este momento estas variantes son responsables de más del 90% de las infecciones en EE UU. Esto significa que no se espera que Evusheld proporcione protección contra el desarrollo de covid-19 en las personas expuestas a esas variantes.

La medida adoptada hoy, que limita el uso de Evusheld, evita exponer a los pacientes a los posibles efectos secundarios de Evusheld, incluyendo a las reacciones alérgicas, que pueden ser potencialmente graves, en un momento en que menos del 10% de las variantes circulantes que causan infección en EE UU son susceptibles al producto.

Los anticuerpos monoclonales son proteínas fabricadas en laboratorio que imitan la capacidad del sistema inmunitario para luchar contra patógenos nocivos como los virus, incluyendo el SARS-CoV-2. Y al igual que otros virus, a lo largo del tiempo el SARS-CoV-2 puede mutar, lo que hace que ciertos productos no funcionen contra determinadas variantes. Este es el caso de

Evusheld y lo que ha motivado los cambios en la autorización que hoy introduce la FDA.

Si un paciente se infecta con SARS-CoV-2 y desarrolla síntomas de covid-19, debe buscar atención médica, incluyendo el inicio de tratamiento para el covid-19, según corresponda. Hay varios tratamientos -Paxlovid, Veklury (remdesivir) y Lagevrio (molnupiravir)- que se espera que actúen contra las variantes actualmente circulantes, y están autorizados o aprobados para tratar a determinados pacientes con covid-19 de leve a moderada que presentan un alto riesgo de progresión a enfermedad grave, incluyendo la hospitalización o la muerte. Los profesionales de la salud deben evaluar si los tratamientos son adecuados para sus pacientes.

El Gobierno de EE UU recomienda que los centros y proveedores que tengan Evusheld conserven todo el producto en caso de que, en el futuro, las variantes de SARS-CoV-2 que Evusheld neutraliza aumenten su prevalencia en EE UU. El producto retenido se debe conservar adecuadamente de acuerdo con las condiciones de almacenamiento detalladas en la hoja informativa para proveedores de atención en salud que ha aprobado la FDA y su Carta de Autorización.

La FDA seguirá colaborando con la Agencia de Preparación y Respuesta (*Administration for Strategic Preparedness and Response* o ASPR), los CDC y los Institutos Nacionales de Salud en la vigilancia de las variantes que puedan afectar el uso de las terapias autorizadas para uso de emergencia. Proporcionaremos más actualizaciones y consideraremos la adopción de medidas adicionales a medida que dispongamos de nueva información. Cualquier actualización estará disponible en el sitio web de la FDA.

Tasas basales de 41 acontecimientos adversos de especial interés para las vacunas covid-19 en 10 bases de datos de salud europeas - un estudio de cohortes ACCESS (*Background rates of 41 adverse events of special interest for COVID-19 vaccines in 10 European healthcare databases - an ACCESS cohort study*).

Willame C, Dodd C, Durán CE et al

Vaccine 2023;41(1):251-262. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.11.031.

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos* 2023; 26 (2)

Tags: eventos adversos, pandemia, AESI, The vACCine covid-19 monitoring readinESS, covid

Datos importantes

Se generaron tasas basales de incidencia para 41 eventos adversos de interés (AESI) en una red de 10 bases de datos de salud europeas, que incluían a una población de 63 millones de individuos.

Destacamos la importancia de la naturaleza del acontecimiento y el entorno en el que se diagnostica, que deben estar incluidos las bases de datos que se utilizan para calcular las tasas, ya que de lo contrario es probable que se subestimen.

Las tasas basales de incidencia se utilizan para que la EMA, las autoridades de salud nacionales y los fabricantes de vacunas puedan controlar la seguridad de las vacunas covid-19.

Resumen

Antecedentes. En mayo de 2020, se puso en marcha el proyecto ACCESS (The vACCine covid-19 monitoring readinESS) para preparar la monitorización de las vacunas covid-19 en la práctica clínica (*real-world*). Como parte de este proyecto, este estudio tenía como objetivo generar tasas basales de incidencia de 41 acontecimientos adversos de especial interés (AESI) para contextualizar las posibles señales de seguridad detectadas tras la administración de vacunas covid-19.

Métodos. Se realizó un estudio de cohortes dinámico, utilizando una red de datos distribuidos en 10 bases de datos de servicios de salud de 7 países europeos (Italia, España, Dinamarca, Países Bajos, Alemania, Francia y Reino Unido) durante el período 2017 a 2020. Se aplicó un protocolo común (EUPAS37273), un modelo de base de datos común y programas analíticos comunes para armonizar la sintaxis, la semántica y la analítica. Las tasas de incidencia (IR) de cada AESI en cada base de datos se calcularon por edad y sexo, dividiendo el número de casos incidentes por el tiempo-persona total en riesgo. Las tasas estandarizadas por edad se agruparon mediante modelos de efectos aleatorios según la procedencia de los eventos.

Resultados. El estudio incluyó a un total de 63.456.074 individuos, con una contribución de 211,7 millones de personas-año. Se observó un claro patrón de edad para la mayoría de las

AESI, y las tasas también variaron en función de la procedencia del diagnóstico de la enfermedad (atención primaria, atención especializada). Las tasas de trombosis con trombocitopenia fueron extremadamente bajas, oscilando entre 0,06 y 4,53/100.000 personas-año para la trombosis del seno venoso cerebral (TSVC) con trombocitopenia (TP) y la trombosis venosa y arterial mixta con TP, respectivamente.

Interpretación. Dada la naturaleza de los AESI y el contexto (médicos de cabecera o bases de datos hospitalarias, o ambos), se deben preferir las tasas basales procedentes de las bases de datos que muestren el mayor nivel de exhaustividad (atención primaria y especializada), las otras se pueden utilizar para analizar la sensibilidad. El estudio se diseñó para garantizar la representatividad de la población europea y la posibilidad de generalizar las tasas basales de incidencia.

Petición ciudadana de la Coalición que Defiende el Etiquetado/Fichas Técnicas Adecuado de Medicamentos

Citizen Petition Coalition Advocating for Adequately Labeled Medicines (CAALM)

31 de enero de 2023

<https://www.regulations.gov/document/FDA-2023-P-0360-0001> (libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos* 2023; 26 (2)

Tags: CAALM, vacunas covid, fichas técnicas de medicamentos engañosas,

Esta petición de acción administrativa se presenta en nombre de CAALM, la Coalición que Defiende el Etiquetado Adecuado de los Medicamentos (*Coalition Advocating for Adequately Labeled Medicines*) ("Peticionaria"), de conformidad con 21 C.F.R. § 10.30 y las disposiciones pertinentes de la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos o la Ley de Servicios de Salud Pública, para solicitar que el Comisionado de Alimentos y Medicamentos (el "Comisionado") exija que los patrocinadores de Comirnaty, Spikevax, las vacunas covid 19 de Pfizer-BioNTech y de Moderna (colectivamente, "vacunas Pfizer y Moderna covid-19") modifiquen el etiquetado/la ficha técnica de su producto.

El etiquetado incompleto, inexacto o engañoso de cualquier producto médico puede afectar negativamente la salud y la seguridad de los estadounidenses, con ramificaciones globales, cuando se tiene en cuenta la importancia internacional de las decisiones de la FDA. Por estas razones, y debido a la imperiosa necesidad de garantizar la seguridad y eficacia de cualquier vacuna covid-19 que haya autorizado la FDA y para permitir que el Peticionario tenga la oportunidad de solicitar una reparación judicial de emergencia en caso de que se deniegue la Petición instantánea, se solicita respetuosamente que la FDA responda inmediatamente a la Petición, antes del 30 de abril de 2023.

I. Acciones Solicitadas

El Peticionario solicita que la FDA modifique el etiquetado actual de las vacunas covid-19 de Pfizer y Moderna (para todas las indicaciones y poblaciones autorizadas o aprobadas) de la siguiente manera:

1. Añadiendo un texto que aclare que los ensayos de fase III no se diseñaron para determinar la eficacia de la vacuna contra la transmisión del SARS-CoV-2 o la muerte, y que no aportaron pruebas sustanciales al respecto.

2. Añadiendo un texto que aclare que el criterio de valoración indirecto relacionado con la respuesta inmunitaria que se utilizó en múltiples indicaciones autorizadas no ha sido validado para predecir la eficacia clínica.
3. Añadiendo los resultados de seguridad y eficacia de los ensayos aleatorizados que realizó el fabricante con los refuerzos bivalentes que se están utilizando y cuyos resultados se informaron tras conceder su autorización para uso en emergencia (EUA).
4. Añadiendo una declaración clara de que la FDA autorizó una nueva formulación de vacuna de Pfizer que contiene tampón Tris sin exigir estudios clínicos para evaluar la eficacia, seguridad o bioequivalencia a la formulación que contiene tampón fosfato.
5. Añadiendo una declaración clara que revele que un ensayo aleatorizado de fase III de Pfizer en mujeres embarazadas (NCT04754594) se completó en julio de 2022, pero no se han comunicado resultados.
6. Añadiendo una declaración clara de que la eficacia de la vacuna de Pfizer disminuye a los dos meses de haber recibido la segunda dosis, según el ensayo aleatorizado de fase III de Pfizer.
7. Los siguientes tipos de efectos adversos deben añadirse a la sección de Reacciones Adversas del etiquetado/ficha técnica:
 - a. síndrome inflamatorio multisistémico (SMI) en niños;
 - b. embolia pulmonar
 - c. muerte súbita cardíaca
 - d. trastornos neuropáticos y autonómicos.
8. Los siguientes tipos de efectos adversos relacionados con la salud reproductiva y la lactancia se deben añadir a la sección Reacciones Adversas del etiquetado/ficha técnica:

- a. disminución de la concentración de esperma
 - b. sangrado menstrual abundante
 - c. detección de ARNm de la vacuna en la leche materna.
9. Añadir datos de frecuencia de miocarditis clínica y subclínica.
10. El etiquetado/ficha técnica debe presentar los resultados de los ensayos sobre acontecimientos adversos graves en cuadros con estadísticas, como se hace para los acontecimientos adversos no graves.

El peticionario también solicita a la FDA que elabore una Guía del Medicamento y comunique estos cambios en el etiquetado/ficha técnica mediante una carta dirigida a los profesionales sanitarios (Dear Health Care Provider -DHCP).

Puede leer el contenido completo, en inglés, en el enlace que aparece en el encabezado.

Daños graves de las vacunas covid-19: una revisión sistemática

(Serious harms of the COVID-19 vaccines: a systematic review)

Gøtzsche PC, Demasi M

Scientific Freedom, 22 de marzo de 2023

<https://www.scientificfreedom.dk/wp-content/uploads/2023/03/2023-Gotzsche-and-Demasi-Serious-harms-of-the-COVID-19-vaccines.pdf>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos* 2023; 26 (2)

Tags: pandemia, reacciones adversas graves, vacunas covid-19, Gøtzsche, Demasi

Antecedentes: los patrocinadores de estudios han minimizado o excluido deliberadamente los daños graves y severos de las vacunas covid-19 de las publicaciones en revistas médicas de alto impacto.

Métodos: Revisión sistemática de artículos con datos sobre acontecimientos adversos graves (EAG) asociados a una vacuna covid-19.

Resultados: Se incluyeron 18 revisiones sistemáticas, 14 ensayos aleatorizados y otros 34 estudios con un grupo de control. La mayoría de los estudios eran de mala calidad. Una revisión sistemática de los datos que tenían las agencias reguladoras de los dos ensayos pivotales de las vacunas de ARNm encontró un número significativamente mayor de EAG de especial interés con las vacunas en comparación con el placebo, y el exceso de riesgo fue considerablemente mayor que el beneficio, el riesgo de hospitalización. Las vacunas con

vectores de adenovirus aumentaron el riesgo de trombosis venosa y trombocitopenia, y las vacunas basadas en ARNm aumentaron el riesgo de miocarditis, con una mortalidad de aproximadamente 1-2 por cada 200 casos. Se detectó evidencia de daños neurológicos graves, como parálisis de Bell, síndrome de Guillain-Barré, trastorno miasténico e ictus, que probablemente se deban a una reacción autoinmune. Los daños graves, es decir, los que impiden las actividades cotidianas, se infranotificaron en los ensayos aleatorizados. Estos daños fueron muy frecuentes en los estudios sobre las dosis de refuerzo tras una vacunación completa, y en un estudio en el que se vacunó a personas previamente infectadas.

Conclusiones: Se necesitan más ensayos aleatorizados. Las autoridades han recomendado la vacunación y las dosis de refuerzo de covid-19 para toda la población. No consideran que el balance entre beneficios y daños es negativo para los grupos de bajo riesgo como niños y personas que ya se han recuperado de la infección por covid-19.

Solicitudes y Retiros del Mercado

Para ofrecer una mejor atención al paciente: medicamentos a evitar en 2023

Rev Prescrire 2023; 32 (245):50

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos* 2023; 26 (2)

Tags: eventos adversos, balance riesgo-beneficio desfavorable, medicamentos a evitar

- Para facilitar la elección de un tratamiento de gran calidad y prevenir que los pacientes sufran un daño desproporcionado, *Prescrire* ha publicado su actualización anual de la lista de medicamentos a evitar.
- *Prescrire* evalúa el balance riesgo-beneficio de un medicamento para tratar un problema clínico a través de un procedimiento riguroso que se basa en una revisión bibliográfica sistemática reproducible y datos sobre criterios de valoración que son relevantes para los pacientes; se prioriza la

evidencia de alta calidad, se compara con el tratamiento de referencia (si lo hay) y se evalúan los efectos adversos del medicamento, incluyendo cualquier incertidumbre y cualquier factor que desconocemos.

- Nuestra revisión de medicamentos a evitar de 2023 incluye a todos los medicamentos analizados por *Prescrire* entre 2010 y 2022 que están autorizados en la UE o en Francia. Consiste en 107 medicamentos que son más perjudiciales que beneficiosos para todas las indicaciones para las que fueron aprobados.
- En la mayoría de los casos, cuando parece que un medicamento es el mejor tratamiento disponible, existen otros

con un balance riesgo-beneficio más favorable. Y, en algunos casos, la opción más prudente es evitar el uso de un medicamento.

- Cuando ya se han agotado todas las opciones para tratar a un paciente gravemente enfermo, no existe justificación para exponerlos a medicamentos con efectos adversos graves sin eficacia probada. En ocasiones, es aceptable probar estos medicamentos en ensayos clínicos, siempre que los pacientes entiendan bien que hay incertidumbre sobre su balance riesgo-beneficio y se conocen los objetivos del ensayo clínico; esta información se debe comunicar de forma que el paciente lo entienda. Se debe ofrecer un tratamiento sintomático y de apoyo a los que decidan no participar en un ensayo clínico, para ayudarlos a sobreponerse a la falta de tratamientos eficaces que pudieran mejorar su pronóstico o su calidad de vida.

Esta es la undécima revisión anual consecutiva de medicamentos a evitar de *Prescrire* [1,2]. En ella, se identifican medicamentos que son más perjudiciales que beneficiosos y se proveen las referencias pertinentes. El objetivo es facilitar la elección de tratamientos seguros y eficaces, y evitar dañar a los pacientes o exponerlos a riesgos desproporcionados. Los medicamentos de esta lista (en algunos casos, solo una de sus formas farmacéuticas o una dosis específica) no se deberían usar para ninguna de las indicaciones para las que fueron autorizados en la UE o en Francia.

Una metodología confiable, rigurosa e independiente

¿Cuáles son las fuentes de información y la metodología que usamos para evaluar el balance riesgo-beneficio de un medicamento?

Nuestra revisión de medicamentos a evitar de 2023 se basa en los medicamentos y las indicaciones que se analizaron en nuestra edición en francés entre 2010 y 2022. Algunos los analizamos por primera vez, mientras que otros fueron reevaluados tras conocer nuevos datos sobre su eficacia o sus efectos adversos.

Uno de los objetivos principales de nuestras publicaciones es proveer a los profesionales de la salud (y, por tanto, a sus pacientes) la información clara, independiente y actualizada que necesitan, libre de conflictos de interés y de la presión comercial o corporativa.

La estructura de *Prescrire* garantiza la calidad de la información que ofrecemos a nuestros suscriptores. El equipo editorial cuenta con profesionales de la salud que trabajan en diferentes sectores, sin conflictos de interés. También convocamos a una gran red de revisores externos (especialistas en áreas relevantes y en metodología, y médicos que son representativos de nuestros lectores), y, en cada paso del proceso editorial, los artículos pasan por varios controles de calidad y verificaciones cruzadas. Nuestro proceso editorial es colectivo, tal como se representa al firmar los artículos con “©Prescrire”. También ponemos empeño en mantener nuestra independencia. Nos financiamos únicamente con nuestros suscriptores: no incluimos publicidad, no recibimos subvenciones o subsidios de ningún tipo ni tenemos accionistas. Ninguna empresa, organización profesional, empresa de seguros médicos, agencia gubernamental o autoridad de salud ejerce

influencia económica o de cualquier otro tipo sobre el contenido de nuestras publicaciones.

Comparación con los tratamientos de referencia. El balance riesgo-beneficio y la elección del tratamiento se deben reevaluar a medida que emergen nuevos datos sobre la eficacia y los efectos adversos, o cuando surgen nuevos tratamientos.

Algunos medicamentos son útiles para tratar algunos problemas clínicos porque ofrecen ventajas sobre los tratamientos disponibles, mientras que otros son más peligrosos que beneficiosos y no se deberían usar en ninguna situación [3].

Prescrire evalúa los medicamentos y las indicaciones basándose en una revisión bibliográfica sistemática y reproducible, y en el análisis colectivo de los datos obtenidos por el equipo editorial usando el siguiente procedimiento establecido:

- Se da prioridad a los datos sobre eficacia, para dar mayor importancia a los estudios que aporten evidencia sólida, es decir, a los ensayos clínicos de doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo.
- El medicamento se compara con el tratamiento de referencia (que puede no ser un medicamento), si existe alguno, después de haber determinado con cuidado cuál es el mejor tratamiento para usar como comparador.
- Se analizan los resultados que se basan en los criterios de valoración clínicos más relevantes para los pacientes y no los criterios indirectos de valoración, como los marcadores de laboratorio, que no tienen una correlación demostrada con el mejoramiento de la calidad de vida del paciente [4,5].

Análisis cuidadoso de los efectos adversos. Los efectos adversos de un medicamento pueden ser más difíciles de analizar porque no se documentan con tanto detalle como su eficacia. Esta discrepancia se debe tomar en cuenta cuando se determina el balance riesgo-beneficio de un medicamento.

El perfil de efectos adversos de cada medicamento se evalúa analizando las señales de seguridad que han emergido durante los ensayos clínicos y los estudios de farmacotoxicología con animales, y considerando su afiliación farmacológica.

Cuando se aprueba un nuevo medicamento, aún existe incertidumbre: durante los ensayos clínicos, se pueden haber pasado por alto algunos efectos adversos raros pero graves, que pueden emerger después de que un número mayor de pacientes los use habitualmente durante varios años [3].

Datos empíricos y experiencia personal: un mayor riesgo de sesgo. La evaluación empírica del balance riesgo-beneficio de un medicamento, que se basa en la experiencia personal, puede servir como guía para investigar más, pero está sujeta a un mayor sesgo que reduce enormemente la calidad de la evidencia que aportan sus descubrimientos [3,4]. Por ejemplo, puede ser difícil atribuir un resultado específico a un medicamento, ya que se deben tomar en cuenta otros factores, incluyendo la evolución natural de la enfermedad, el efecto placebo, el efecto de otro tratamiento que el paciente tal vez no haya mencionado, o un cambio en la dieta o el estilo de vida. De igual manera, un

médico que ve una mejora en algunos pacientes no puede saber cuántos de los que recibieron el mismo tratamiento empeoraron [3].

Las evaluaciones no comparativas que se obtienen simplemente observando a un número reducido de pacientes pueden generar un sesgo subjetivo. La mejor manera de minimizarlo es priorizar los datos experimentales obtenidos a partir de los pacientes que hayan aceptado participar en ensayos clínicos, en especial si son de doble ciego, aleatorizados y usan el tratamiento habitual como comparador [3,4].

Enfermedades graves para las que no existe un tratamiento eficaz: se debería informar a los pacientes sobre las consecuencias de las intervenciones. Al enfrentarse a una enfermedad grave para la que no existe un tratamiento eficaz, algunos pacientes optan por no seguir ningún tratamiento, mientras que otros están dispuestos a probar cualquier medicamento que ofrezca una mínima posibilidad de alivio, aunque sea momentáneo, a pesar del riesgo de padecer efectos adversos graves.

Cuando el pronóstico a corto plazo es malo, algunos profesionales de la salud se sienten justificados para proponer a los pacientes un tratamiento que es como una “última oportunidad” sin informarlos o informándolos parcialmente, sea de manera intencional o no, pero sin tomar en cuenta el nivel de comprensión del paciente.

Pero los pacientes que se encuentran en esta situación no deben ser tratados como conejillos de indias. Los “ensayos” de medicamentos no pertenecen al ámbito del cuidado de la salud, sino al de las investigaciones clínicas formales ejecutadas de la manera apropiada. Por supuesto, es útil inscribir a los pacientes en ensayos clínicos siempre que estén conscientes de los riesgos conocidos o los previsible, y de que los posibles beneficios son inciertos. Y se deben publicar los resultados de estos ensayos clínicos en detalle (ya sean positivos, negativos o no concluyentes) para avanzar el conocimiento médico.

Sin embargo, siempre se les debe explicar que se pueden negar a participar en un ensayo clínico o a recibir un tratamiento de “última oportunidad” con un balance riesgo-beneficio incierto. Se les debe garantizar que estas opciones son genuinas y que, si deciden no aceptarlas, seguirán recibiendo el mejor tratamiento disponible. Aunque el tratamiento de apoyo y el tratamiento sintomático no pueden curar o detener el progreso de una enfermedad subyacente, son útiles para el cuidado del paciente.

Si bien existe una gran incertidumbre sobre el balance riesgo-beneficio de los medicamentos que se están evaluando en los ensayos clínicos, los que se usan habitualmente deben tener un balance riesgo-beneficio razonable. Por el interés de todos, solo se deberían otorgar permisos de comercialización a los medicamentos que tienen una eficacia probada con respecto al tratamiento de referencia y un perfil de efectos adversos aceptable para tratar el problema clínico en cuestión porque, en general, una vez que se ha otorgado el permiso de comercialización, se recolecta poca o nada de información sobre su eficacia [3].

107 medicamentos autorizados que son más peligrosos que beneficiosos

A finales de 2022, 107 de los medicamentos analizados por *Prescrire* entre 2010 y 2022 —que están autorizados en Francia o la UE— son más peligrosos que beneficiosos para todas sus indicaciones autorizadas (a).

Figuran en la lista según el área terapéutica en la que se usan y en orden alfabético según su denominación común internacional (DCI).

Estos 107 medicamentos incluyen:

- principios activos con efectos adversos que, debido al problema clínico que tratan son desproporcionados con relación a los beneficios que ofrecen;
- medicamentos antiguos que han sido reemplazados por algunos más nuevos con un balance riesgo-beneficio más favorable;
- medicamentos recientes que tienen un balance riesgo-beneficio menos favorable que otras opciones existentes;
- medicamentos que no tienen una eficacia probada más allá del efecto placebo, pero que conllevan un riesgo de efectos adversos particularmente graves.

Las razones principales por las que se considera que estos medicamentos tienen un balance riesgo-beneficio desfavorable se explican caso por caso. Cuando existen mejores opciones, se mencionan brevemente; también los problemas clínicos (graves o no) para los que no existe un tratamiento adecuado.

Cardiología

- No se ha demostrado que el *aliskiren*, un antihipertensivo inhibidor de la renina prevenga los episodios cardiovasculares. Además, un ensayo clínico con pacientes diabéticos demostró que el *aliskiren* se asoció a un aumento de episodios cardiovasculares e insuficiencia renal. Es mejor elegir alguno de los muchos medicamentos antihipertensivos reconocidos, como un diurético tiazídico o un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA).
- El *bezafibrato*, el *ciprofibrato* y el *fenofibrato* son medicamentos que se usan para reducir el colesterol y que no tienen ninguna eficacia probada para prevenir los episodios cardiovasculares. Pero sí tienen muchos efectos adversos, incluyendo trastornos cutáneos, hematológicos y renales. Cuando se justifique el uso de un fibrato, el *gemfibrozilo* es el único que tiene cierta eficacia probada para prevenir las complicaciones cardiovasculares de la hipercolesterolemia, siempre que se monitoreen cuidadosamente la función renal y los niveles de creatinfosfoquinasa sérica.
- La *dronedarona*, un antiarrítmico relacionado químicamente con la *amiodarona*, es menos efectivo que la *amiodarona* para prevenir la recurrencia de la fibrilación auricular. Pero tiene al menos la misma cantidad de efectos adversos, sobre todo de trastornos hepáticos, pulmonares y cardíacos. La *amiodarona* es una mejor opción.

- La *ivabradina*, un inhibidor de la corriente If, puede causar alteraciones visuales, trastornos cardiovasculares (incluyendo infarto de miocardio), bradicardia posiblemente grave y otras arritmias cardíacas. No ofrece ninguna ventaja sobre otras opciones disponibles para tratar la angina de pecho o la insuficiencia cardíaca. Los tratamientos establecidos que han demostrado ser eficaces para la angina de pecho incluyen a los betabloqueantes o, como alternativa, a los bloqueantes de los canales de calcio como el *amlodipino* y el *verapamilo*. También hay otros tratamientos mejores para la insuficiencia cardíaca: una es abstenerse de agregar otro medicamento a un tratamiento optimizado, y otra es usar un betabloqueante que tenga un efecto probado sobre la mortalidad.

- El *nicorandil*, un vasodilatador que tiene eficacia puramente sintomática para prevenir la angina de esfuerzo, puede causar úlceras mucocutáneas graves. Un nitrato es una mejor opción para prevenir la crisis anginosa.

- El *olmesartán*, un bloqueador del receptor de angiotensina II (BRA o sartán) que se comercializa solo o en combinación con *hidroclorotiazida* o *amlodipino*, no es más eficaz que otros BRA para tratar las complicaciones de la hipertensión. Sin embargo, puede causar una enteropatía similar al esprúe que culmine en una diarrea crónica (posiblemente grave), pérdida de peso, hepatitis autoinmune y posiblemente también un aumento de la mortalidad cardiovascular. De todos los BRA disponibles, es mejor elegir *losartán* o *valsartán*, que no parecen tener estos efectos adversos.

- La *ranolazina*, un antianginoso con un mecanismo poco comprendido, provoca efectos adversos que son desproporcionados en relación con su ínfima eficacia para reducir la frecuencia de las crisis anginosas: incluyen trastornos gastrointestinales y neuropsiquiátricos, palpitaciones, bradicardia, hipotensión, prolongación del intervalo QT y edema periférico.

- La *trimetazidina*, un medicamento con propiedades inciertas, se usa para tratar la angina de pecho a pesar de que tiene un efecto modesto sobre los síntomas (que se demostró principalmente en las pruebas de provocación) y puede provocar parkinsonismo, alucinaciones y trombocitopenia. Es mejor elegir tratamientos para la angina de pecho que tengan un balance riesgo-beneficio mejor establecido, como algunos betabloqueantes o, como alternativa, bloqueadores del canal de calcio como el *amlodipino* y el *verapamilo*.

- No se ha demostrado que el *vernakalant*, un antiarrítmico inyectable que se usa para la fibrilación auricular reduzca la mortalidad o la incidencia de los episodios tromboembólicos o cardiovasculares. Sus efectos adversos incluyen arritmias. La *amiodarona* es una opción más prudente para la cardioversión farmacológica.

Dermatología – Alergología

- La *finasterida* de 1 mg, un inhibidor de la 5-alfa reductasa, tiene una eficacia modesta para tratar la alopecia androgénica: aumenta levemente la densidad del cabello en la coronilla de la cabeza (en aproximadamente un 10%), pero solo mientras se consume el tratamiento. Los efectos adversos importantes son la disfunción sexual (disfunción eréctil, trastornos de la

eyaculación, disminución de la libido), depresión, pensamientos suicidas y cáncer de mama. Cuando se elige un tratamiento farmacológico, el *minoxidil* de uso tópico es menos riesgoso, aunque se deben tomar algunas precauciones (b).

- La *mequitazina*, un antihistamínico sedante con actividad antimuscarínica autorizado para tratar las alergias tiene una eficacia modesta. Sin embargo, conlleva un riesgo mayor de arritmias que otros antihistamínicos porque prolonga el intervalo QT, sobre todo en los pacientes en los que la isoenzima CYP2D6 del citocromo P450 lo metaboliza lentamente (una característica que por lo general los médicos y los pacientes desconocen) o cuando se administra con medicamentos que inhiben la CYP2D6. Para tratar este problema, es mejor usar un antihistamínico no sedante sin actividad antimuscarínica, como la *cetirizina* o la *loratadina*.

- El *pimecrolimus* de uso tópico y el *tacrolimus* de uso tópico, dos inmunosupresores que se usan para tratar el eccema atópico pueden causar cáncer de piel y linfoma. Estos efectos adversos son desproporcionados ya que su eficacia no es muy diferente a la de los corticosteroides tópicos de potencia alta (c). Para tratar los ataques, es mejor usar un corticosteroide tópico de manera prudente. Casi no se tienen datos de evaluaciones comparativas del *pimecrolimus* o el *tacrolimus* en los pacientes en los que un corticosteroide tópico no funcionó.

- La *prometazina* inyectable, un antihistamínico que se usa para tratar la urticaria grave, puede causar trombosis, necrosis cutánea y gangrena por la extravasación o la inyección accidental en una arteria. La *dexclorfeniramina* es una mejor opción, ya que no parece acarrear estos riesgos.

- Las semillas de cacahuete en polvo, que contienen *proteína de cacahuete*, se administran por vía oral para desensibilizar a los pacientes alérgicos. En una prueba realizada en un hospital, redujo la incidencia y la intensidad de las reacciones alérgicas, pero aumentó la incidencia de reacciones alérgicas en la vida diaria de los pacientes; en algunos casos, requirieron la administración de *adrenalina*. A falta de una mejor alternativa, la medida principal es seguir una dieta libre de cacahuete, tener acceso a plumas de *adrenalina* inyectable y asegurar que tanto los pacientes como sus cuidadores las saben usar correctamente.

Diabetes – Nutrición

Diabetes. Existe una variedad de reductores de la glucosa que tienen un balance riesgo-beneficio desfavorable: la reducen levemente, pero no tienen una eficacia probada frente a las complicaciones de la diabetes (episodios cardiovasculares, insuficiencia renal, trastornos neurológicos) y tienen muchos efectos adversos. Para la diabetes tipo 2, la *metformina* es el reductor de la glucosa de primera línea. Si la *metformina* no es lo suficientemente eficaz, otras opciones que se pueden considerar son: una sulfonilurea como la *glibenclamida*, una insulina, añadir un agonista del receptor GLP-1 (mediante inyección subcutánea) a la *metformina*, como la *liraglutida* o la *semaglutida* o, en algunos pacientes, aumentar ligeramente el nivel deseable de la HbA1c.

- Las gliptinas (inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 [DDP-4]) —es decir, la *alogliptina*, la *linagliptina*, la *saxagliptina*, la *sitagliptina* y la *vildagliptina*— tienen un molesto perfil de

efectos adversos que incluye reacciones de hipersensibilidad graves (reacciones anafilácticas y reacciones cutáneas como síndrome de Stevens-Johnson), infecciones (de las vías urinarias y las vías respiratorias altas), pancreatitis, penfigoide ampollar y obstrucción intestinal.

- La *pioglitazona* también tiene un perfil de efectos adversos molesto que incluye insuficiencia cardíaca, cáncer de vejiga y fracturas.

Pérdida de peso. A comienzos de 2022, no existen medicamentos que puedan inducir una pérdida de peso permanente sin riesgos. Lo mejor es enfocarse en los cambios en la alimentación y la actividad física, junto con apoyo psicológico, de ser necesario.

- La combinación de *bupropión* + *naltrexona* contiene una sustancia que se relaciona químicamente con algunas anfetaminas (*bupropión*) y un antagonista del receptor opioide (vea también la sección “Dejar de fumar” en este artículo).

- El *orlistat* solo tiene un efecto modesto y transitorio sobre la pérdida de peso: en comparación con un grupo placebo, los pacientes perdieron alrededor de 3,5 kg durante un período de 12 a 24 meses, pero no hay evidencia de que sea eficaz a largo plazo. Provoca trastornos gastrointestinales (muy frecuentes), daño hepático, hiperoxaluria y fracturas en adolescentes. El *orlistat* altera la absorción intestinal de varios nutrientes (vitaminas A, D, E y K liposolubles), lo que conlleva un riesgo de hipovitaminosis, y también reduce la eficacia de algunos medicamentos (hormona tiroidea, algunos antiepilépticos). También provoca diarrea grave, que puede reducir la eficacia de los anticonceptivos orales.

Gastroenterología

- El *ácido obeticólico*, un derivado del ácido biliar que está autorizado para tratar la colangitis biliar primaria no mejora la salud de los pacientes cuando se usa solo o en combinación con el *ácido ursodeoxicólico*. Suele empeorar los síntomas principales de la enfermedad (prurito y fatiga) y parece provocar efectos adversos hepáticos graves, en ocasiones mortales. Incluso si otros tratamientos han fallado, se debe evitar el *ácido obeticólico*.

- Las arcillas medicinales, como la *beidellita*, la *montmorillonita*, la *diosmectita*, la *hidrotalcita* y el *caolín*, solas o en productos con otros ingredientes, se usan para tratar diferentes trastornos gastrointestinales, incluyendo diarrea, acidez y enfermedad por reflujo gastroesofágico, pero se deberían evitar porque están contaminadas naturalmente con plomo. El plomo tiene toxicidad neurológica, hematológica, renal, cardiovascular y reproductiva, y la gravedad de la mayoría de estos efectos tóxicos aumenta según la dosis a la que se expone el paciente. En los casos de diarrea, la arcilla afecta la apariencia de las heces, pero no reduce la pérdida de fluido ni el riesgo de deshidratación. Para la enfermedad de reflujo gastroesofágico sin complicaciones, si se considera que el tratamiento farmacológico puede ser útil, existen otros medicamentos con un balance riesgo-beneficio favorable, como los tratamientos cortos con dosis moderadas de antiácidos sin arcilla, por ejemplo, *bicarbonato de sodio* + *alginato de sodio*.

- Los neurolépticos *domperidona*, *droperidol* y *metopimazina* pueden provocar arritmias y muerte súbita, y la *domperidona* y la *metopimazina* pueden aumentar el riesgo de padecer ictus isquémico. Estos efectos adversos no son aceptables debido a los síntomas que estos medicamentos tratan (náuseas y vómitos, y reflujo gastroesofágico en el caso de la *domperidona*) y a su poca eficacia. Existen otros medicamentos con un balance riesgo-beneficio favorable para tratar la enfermedad por reflujo gastroesofágico, como los antiácidos sin arcillas o, si los síntomas son graves o persistentes, el *omeprazol* solo durante algunas semanas, siempre que se planee cómo discontinuarlo antes de iniciar el tratamiento y que se explique al paciente lo importante que es cambiar el tratamiento si experimenta síntomas de abstinencia. En los pocos casos en los que se justifique el uso de un neuroléptico antiemético, la *metoclopramida* tiene un balance riesgo-beneficio más favorable; aunque también provoca episodios cardíacos graves, se ha demostrado su eficacia para tratar las náuseas y los vómitos. Sin embargo, es muy importante limitar la exposición a mínimos (usando dosis diarias bajas y evitando el uso continuado), monitorear cuidadosamente a los pacientes y tomar en cuenta las interacciones.

- La *prucaloprida*, un medicamento relacionado químicamente con los neurolépticos, está autorizado para tratar la constipación crónica, pero tiene una eficacia modesta y solo en aproximadamente uno de cada seis pacientes. Su perfil de efectos adversos no está bien documentado e incluye trastornos cardiovasculares (palpitaciones, episodios cardiovasculares isquémicos, posible prolongación del intervalo QT), depresión, pensamientos suicidas y teratogénesis. No existe justificación para exponer a los pacientes con una constipación simple a estos riesgos. Si las medidas dietéticas no son eficaces, los laxantes formadores de bolo, los osmóticos o, en algunos casos, otros laxantes (lubricantes, estimulantes o preparados rectales) son opciones más seguras que la *prucaloprida*, si se usan con cuidado y paciencia.

- La *tintura de opio*, un “caldo” que contiene varios compuestos de la amapola *Papaver somniferum* L., está autorizada para tratar la diarrea grave. Para tratar este problema, es más prudente usar solo el opioide *loperamida* como complemento a la rehidratación, en lugar de usar muchas sustancias derivadas de la amapola.

- La pomada al 0,4% de *trinitrato de glicerilo*, un nitrato que está autorizado para tratar la fisura anal no tiene una eficacia probada más allá de su efecto placebo para curar las fisuras anales o aliviar el dolor que causan. Un efecto adverso muy frecuente es el dolor de cabeza, y puede ser grave. El tratamiento del dolor asociado a la fisura anal se basa en el uso de analgésicos de administración oral como el *paracetamol* y, en algunos casos, la *lidocaína* de uso tópico.

Ginecología - Endocrinología

- La *tibolona*, una hormona esteroide sintética autorizada para la terapia de reemplazo hormonal en la posmenopausia, tiene propiedades androgénicas, estrogénicas y progestagénicas. Conlleva un riesgo de trastornos cardiovasculares, cáncer de mama y cáncer endometrial. Cuando se elige una terapia hormonal a pesar de sus efectos adversos, la opción más razonable es una combinación de estrógeno y progestágeno en la dosis más baja y durante la menor cantidad de tiempo posible.

- El *ulipristal* de **5 mg**, un antagonista y agonista parcial de los receptores de progesterona que está autorizado para tratar los miomas uterinos tiene un balance riesgo-beneficio desfavorable porque puede causar lesión hepática grave que, en ocasiones, requiere un trasplante de hígado (**d**). Cuando el tratamiento farmacológico parece ser necesario mientras se espera la menopausia o cuando la cirugía no es una opción, existen opciones que son menos riesgosas: la primera opción es la inserción de un dispositivo intrauterino (DIU) con *levonorgestrel*; una alternativa es tomar un progestágeno por vía oral durante un tiempo limitado, debido a la incertidumbre sobre su balance riesgo-beneficio cuando el tratamiento dura más de unos meses.

Enfermedades infecciosas

- La *moxifloxacina*, un antibiótico del grupo de las fluoroquinolonas que no es más eficaz que otros antibióticos de esta clase, puede causar necrólisis epidérmica tóxica y hepatitis fulminante; también se la ha asociado a un aumento del riesgo de trastornos cardíacos. Otras fluoroquinolonas como la *ciprofloxacina* o la *ofloxacina* son mejores opciones.

Neurología

Enfermedad de Alzheimer. A principios de 2023, los medicamentos disponibles para tratar la enfermedad de Alzheimer tienen una eficacia ínfima y transitoria. También es difícil gestionarlos debido a que tienen efectos adversos desproporcionados y múltiples interacciones con otros medicamentos. No se ha demostrado que ninguno de los medicamentos disponibles retrase la progresión hacia la dependencia, pero todos conllevan el riesgo de ocasionar efectos adversos que ponen en riesgo la vida y de ocasionar interacciones farmacológicas riesgosas. Al tratar la enfermedad de Alzheimer, las prioridades son ayudar a organizar la vida diaria del paciente, mantenerlo activo y ofrecer ayuda y apoyo para sus cuidadores y sus familias. En Francia, cuando el seguro nacional de salud dejó de reembolsar los medicamentos para tratar el Alzheimer, no se identificó un aumento del número de consultas ni del índice de exposición a psicotrópicos entre los pacientes que antes habían sido expuestos con regularidad a por lo menos uno de estos medicamentos.

- Los inhibidores de la colinesterasa *donepezilo*, *galantamina* y *rivastigmina* pueden causar trastornos gastrointestinales, incluyendo en algunos casos vómitos graves, trastornos neuropsiquiátricos y trastornos cardíacos que incluyen alteraciones del ritmo y la conducción, bradicardia, colapso y síncope. El *donepezilo* también puede causar comportamientos sexuales compulsivos.

- La *memantina*, un antagonista del receptor glutamatérgico NMDA, puede causar trastornos neuropsiquiátricos (alucinaciones, confusión, mareos o cefalea), que en algunos casos pueden provocar comportamientos violentos, convulsiones, trastornos psicóticos, insuficiencia cardíaca o bradicardia.

Esclerosis múltiple. El tratamiento “modificador de la enfermedad” de referencia para la esclerosis múltiple es el *interferón beta*, a pesar de sus limitaciones y sus muchos efectos adversos. El balance riesgo-beneficio de otros tratamientos “modificadores de la enfermedad” no es mejor y, en algunos

casos, es claramente desfavorable. Este es el caso de tres inmunosupresores en particular que tienen efectos adversos desproporcionados y que se deberían evitar.

- El *alemtuzumab*, un anticuerpo monoclonal antilinfocitario, tiene una eficacia incierta y no se ha demostrado que tenga ventajas sobre el *interferón beta-1a*. Tiene muchos efectos adversos graves que, en ocasiones, son fatales, como: reacciones relacionadas con la infusión (incluyendo fibrilación auricular e hipotensión), infecciones, trastornos autoinmunes frecuentes (incluyendo trastornos autoinmunes de la tiroides, púrpura trombocitopénica inmunitaria, citopenia, neuropatía y hepatitis), infarto del miocardio, hemorragia pulmonar, ictus y disección de la arteria cervicocefálica.

- El *natalizumab*, otro anticuerpo monoclonal, puede propiciar infecciones oportunistas que pueden ser mortales, incluyendo la leucoencefalopatía multifocal progresiva, reacciones de hipersensibilidad que pueden ser graves y daño hepático.

Misceláneos. Entre los medicamentos que se deberían evitar, también se encuentran algunos que se usan para tratar: una forma grave de epilepsia; migraña; trastornos cognitivos; vértigo; claudicación intermitente; y enfermedad de Parkinson.

- La *fenfluramina* es una anfetamina que está autorizada en combinación con un tratamiento antiepiléptico para tratar el síndrome de Dravet, una forma rara y grave de epilepsia infantil. A pesar de que reduce la incidencia de las convulsiones, la *fenfluramina* aumenta la incidencia del estado epiléptico convulsivo. A comienzos de 2022, se desconocen sus efectos a largo plazo sobre el desarrollo psicomotor y la mortalidad en niños. La *fenfluramina* puede provocar valvulopatías e hipertensión arterial pulmonar, por lo que se la dejó de usar como supresor del apetito. También puede causar trastornos neuropsiquiátricos y otros trastornos cardiovasculares.

- La *flunarizina* y la *oxetorona*, dos neurolépticos que se usan para prevenir los ataques de migraña, tienen como mucho una eficacia modesta (la *flunarizina* previene aproximadamente un ataque cada dos meses), pero puede causar trastornos extrapiramidales, trastornos cardíacos y aumento de peso. La *oxetorona* también provoca diarrea crónica. Es preferible elegir otras opciones, como el *propranolol*.

- El *ginkgo biloba*, que se usa para tratar los trastornos cognitivos de los adultos mayores, no tiene eficacia probada más allá de su efecto placebo, pero puede causar hemorragias, trastornos gastrointestinales, trastornos cutáneos, convulsiones, reacciones de hipersensibilidad y posiblemente arritmias. El *ginkgo biloba* también se usa para tratar la insuficiencia venosa, en una combinación en dosis fija con *heptaminol* y *troxerutina*, aunque tampoco es eficaz para esta indicación. No existen medicamentos con un balance riesgo-beneficio favorable para tratar este problema.

- El *naftidrofurilo*, un “vasodilatador” autorizado para tratar la claudicación intermitente asociada a la enfermedad arterial periférica, aumenta la distancia que pueden caminar en algunos metros, pero puede causar cefaleas, esofagitis, úlceras bucales, trastornos cutáneos, cálculos renales y trastornos hepáticos que

pueden ser graves. Un programa de ejercicio de caminata es un tratamiento eficaz y menos riesgoso.

- El *piracetam*, un “psicoestimulante”, está autorizado para tratar varios problemas clínicos, incluyendo vértigo, trastornos cognitivos o neurosensoriales en adultos mayores, dislexia en niños y mioclonía de origen cortical, aunque no se ha establecido su eficacia para estas indicaciones. Puede provocar hemorragias, nerviosismo, agitación y aumento de peso. No se conocen medicamentos para tratar el vértigo, los trastornos cognitivos o neurosensoriales o la dislexia que tengan un balance riesgo-beneficio favorable. Para la mioclonía cortical, el *ácido valproico* y el *clonazepam* son buenas opciones.

- La *tolcapona*, un antiparkinsoniano inhibidor de la COMT, puede causar daño hepático que pone en riesgo la vida. Si ya se han agotado todas las opciones de tratamiento, la *entacapona* es una mejor opción.

Oncología - Hematología - Transplantes

- El *defibrotide* es un antitrombótico autorizado para tratar la enfermedad venooclusiva hepática grave que se presenta tras un trasplante autólogo de células madre. Se estudió en un ensayo clínico sin enmascaramiento y no demostró ser más eficaz que el tratamiento sintomático para reducir la mortalidad o inducir la remisión completa de la enfermedad, pero puede provocar hemorragias que en algunos casos son mortales. Una opción más prudente sería concentrarse en las medidas preventivas y el tratamiento sintomático.

Antineoplásicos. Varios antineoplásicos tienen un balance riesgo-beneficio claramente desfavorable. Suelen estar autorizados para tratar problemas clínicos que otros tratamientos no han podido controlar eficazmente. Cuando los beneficios probados no justifican la exposición a medicamentos muy tóxicos, la opción más prudente es concentrarse en el tratamiento sintomático y en preservar la calidad de vida del paciente.

- La *mifamurtida* está autorizada en combinación con quimioterapia para tratar el osteosarcoma, pero no se ha demostrado que prolongue la supervivencia. Puede provocar reacciones de hipersensibilidad graves, efusiones pleurales y pericárdicas, efectos adversos neurológicos y pérdida de la audición. Lo más prudente es proponer la quimioterapia sin *mifamurtida*.

- El *nintedanib* es un inhibidor de la tirosina quinasa con actividad antiangiogénica que está autorizado en combinación con el *docetaxel* para tratar algunos tipos de cáncer pulmonar no microcítico. No ha demostrado prolongar la supervivencia, pero puede provocar lesión hepática y muchos efectos adversos graves debido a su efecto inhibidor de la angiogénesis, incluyendo tromboembolismo venoso, hemorragias, hipertensión, perforación gastrointestinal y trastornos de la cicatrización.

- El *panobinostat* no ha demostrado que pueda prolongar la supervivencia de los pacientes con mieloma múltiple refractario o en recaída. Provoca muchos efectos adversos, a menudo graves, que afectan las funciones vitales y aceleran la muerte de muchos pacientes.

- El *roxadustat* está autorizado para tratar la anemia asociada a la enfermedad renal crónica, pero para corregir la anemia no es más eficaz que las epoetinas. Sin embargo, parece aumentar la mortalidad, sobre todo en los pacientes que se dializan. Su perfil de efectos adversos parece ser similar al de las epoetinas, pero parecen más frecuentes algunos efectos adversos que pueden ser graves, en especial la trombosis de acceso vascular (esencial para la diálisis), la sepsis y los trastornos hepáticos. Las epoetinas siguen siendo una mejor opción.

- En los ensayos clínicos que compararon tratamientos para el cáncer de ovario o el sarcoma de tejidos blandos, la *trabectedina* no demostró una eficacia tangible, y tiene efectos adversos gastrointestinales, hematológicos, hepáticos y musculares muy frecuentes y graves. Para tratar el cáncer de ovario, no es razonable añadir *trabectedina* a la quimioterapia basada en platino. Cuando la quimioterapia no es eficaz para tratar a los pacientes con sarcoma de tejidos blandos, es mejor concentrarse en los tratamientos sintomáticos para limitar las consecuencias clínicas de la enfermedad.

- No se ha demostrado que el *vandetanib* prolongue la supervivencia de los pacientes con cáncer medular de tiroides metastásico o inoperable. En los ensayos clínicos controlados con placebo, se perdieron muchos pacientes durante el seguimiento, por lo que no se pudo demostrar un aumento de la supervivencia sin progresión. Ocurrieron efectos adversos graves (diarrea, neumonía, hipertensión) en aproximadamente un tercio de los pacientes. También existe el riesgo de padecer enfermedad pulmonar intersticial, *torsade de pointes* y muerte súbita.

- La *vinflunina* tiene una eficacia incierta para tratar el cáncer de vejiga avanzado o metastásico. Un ensayo clínico aportó evidencia de baja calidad para probar que la *vinflunina* prolonga la mediana de la supervivencia, como mucho en dos meses, en comparación con el tratamiento sintomático. Existe un riesgo alto de padecer efectos adversos hematológicos (incluyendo anemia aplásica) y un riesgo de padecer infecciones graves y trastornos cardiovasculares (*torsade de pointes*, infarto del miocardio, cardiopatía isquémica), que a veces ocasionan la muerte.

Dolor - Reumatología

Algunos antiinflamatorios no esteroides. Aunque los antiinflamatorios no esteroides (AINE) comparten un perfil similar de efectos adversos, algunos exponen a los pacientes a menos riesgos que otros. Cuando el *paracetamol* no es adecuado, las opciones menos riesgosas son el *ibuprofeno* y el *naproxeno*, siempre que la exposición sea corta (usando dosis diarias bajas y evitando el uso continuo).

- El *aceclofenaco* y el *diclofenaco* por **vía oral** provocan más efectos adversos cardiovasculares (incluyendo infarto del miocardio e insuficiencia cardíaca) y más muertes cardiovasculares que otros AINE que son igual de eficaces.

- Los inhibidores de COX-2 (coxibs), es decir, el *celecoxib*, el *etoricoxib* y el *parecoxib*, se han asociado a un exceso de trastornos cardiovasculares (incluyendo infarto del miocardio y trombosis) y reacciones cutáneas en comparación con otros AINE igual de eficaces.

- El *ketoprofeno* en **gel** causa más reacciones de fotosensibilidad (eccema, erupciones ampollas) que otros AINE de uso tópico igual de eficaces.

- El *meloxicam*, el *piroxicam* y el *tenoxicam* de uso **sistémico** exponen a los pacientes a un aumento del riesgo de trastornos gastrointestinales y trastornos cutáneos (incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), pero no son más eficaces que otros AINE.

“Relajantes musculares”. Varios de los medicamentos que se usan como relajantes musculares no tienen eficacia probada más allá de su efecto placebo, pero exponen a los pacientes al riesgo de efectos adversos que, en ocasiones, son graves. Una mejor opción es recurrir a un analgésico eficaz, como el *paracetamol* en una dosis apropiada, o a alternativas como el *ibuprofeno* o el *naproxeno*.

- La *mefenesina* por vía oral provoca somnolencia, náuseas, vómitos, reacciones de hipersensibilidad (incluyendo erupciones y shock anafiláctico), abuso y adicción. Las pomadas de *mefenesina* provocan reacciones adversas cutáneas graves, incluyendo eritema multiforme y pustulosis exantemática generalizada aguda.

- El *metocarbamol* tiene muchos efectos adversos, sobre todo trastornos gastrointestinales y cutáneos (incluyendo angioedema).

- El *tiocolchicósido*, que está relacionado con la *colchicina*, causa diarrea, dolor abdominal, fotodermatitis y posiblemente convulsiones. Además, es genotóxico y teratogénico.

Artrosis. Se debería evitar el uso de algunos medicamentos autorizados por su supuesto efecto sobre el proceso que causa la artrosis, porque tienen efectos adversos significativos y no tienen una eficacia probada más allá de su efecto placebo. A comienzos de 2023, no se conocen medicamentos que sean eficaces contra la degeneración articular que tengan un balance riesgo-beneficio favorable.

- La *diacereína* causa trastornos gastrointestinales (incluyendo hemorragias digestivas y melanosis coli), angioedema y hepatitis.

- La *glucosamina* causa reacciones alérgicas (angioedema, nefritis intersticial aguda) y hepatitis.

Osteoporosis. Dos medicamentos que se usan para tratar la osteoporosis tienen un balance riesgo-beneficio desfavorable. Cuando los tratamientos no farmacológicos y los suplementos de *calcio* y *vitamina D* no son lo suficientemente eficaces, el *ácido alendrónico*, o el *raloxifeno* como alternativa, tienen un mejor balance riesgo-beneficio para reducir la incidencia de las fracturas, a pesar de sus considerables limitaciones. No se conoce un tratamiento farmacológico satisfactorio para tratar la “pérdida ósea”.

- El *denosumab* de **60 mg** tiene una eficacia muy modesta para prevenir las fracturas por osteoporosis y no tiene eficacia contra la “pérdida ósea” que se produce durante el cáncer de próstata (**e**). Este anticuerpo monoclonal conlleva un riesgo desproporcionado de efectos adversos, incluyendo: dolor de

espalda, dolor muscular y óseo; fracturas múltiples después de discontinuar el medicamento; osteonecrosis; inmunodeficiencia; e infecciones graves (incluyendo endocarditis) debido a sus efectos inmunosupresores.

- El *romosozumab* está autorizado para tratar la osteoporosis grave en mujeres posmenopáusicas: la autorización se basa en un ensayo clínico con varios miles de mujeres que demostró un riesgo levemente menor de fracturas que con el *ácido alendrónico*. Esta pequeña ventaja se debe sopesar con un posible aumento del riesgo de padecer episodios cardiovasculares, con mayor mortalidad entre las pacientes de 75 años y mayores.

Misceláneo. Hay otros medicamentos que se usan para tratar tipos específicos de dolor o para reumatología que es mejor evitar.

- La *capsaicina*, un extracto del chile picante autorizado en forma de parches para tratar el dolor neuropático, tiene una eficacia apenas mayor que un placebo, pero puede provocar irritación, dolor grave y quemaduras de segundo grado. La *capsaicina* sigue siendo una opción poco razonable incluso cuando los analgésicos sistémicos o los locales, como los parches de *lidocaína*, no ofrecen un alivio adecuado.

- La combinación de *colchicina* + *polvo de opio* + *tiemonio* (**f**) tiene un balance riesgo-beneficio desfavorable, sobre todo para tratar los ataques de gota y la pericarditis aguda, porque la acción del *polvo de opio* y el *tiemonio* puede cubrir la aparición de la diarrea, una de las primeras señales de una sobredosis de *colchicina* que puede ser mortal. Una mejor opción para tratar los ataques de gota es un antiinflamatorio no esteroideo, o un corticoesteroide.

- La *quinina*, que está autorizada para tratar los calambres, puede causar efectos adversos que ponen en riesgo la vida, incluyendo reacciones anafilácticas, efectos hematológicos (incluyendo trombocitopenia, anemia hemolítica, agranulocitosis y pancitopenia) y arritmias cardíacas. Estos efectos adversos son desproporcionados en vista de su poca eficacia. No existen medicamentos con un balance riesgo-beneficio favorable para tratar a pacientes con calambres. Hacer ejercicios de estiramiento con regularidad puede ser beneficioso (**g**).

Psiquiatría – Adicción

Medicamentos para la depresión. Algunos medicamentos autorizados para tratar la depresión conllevan un mayor riesgo de efectos adversos graves que otros, pero no son más eficaces. En general, los antidepresivos tienen una eficacia modesta y suelen tardar en hacer efecto. Es mejor elegir un antidepresivo con un historial de uso más largo y un perfil de efectos adversos mejor documentado.

- La *agomelatina* no tiene eficacia probada más allá de su efecto placebo, pero puede causar hepatitis y pancreatitis, suicidio y comportamiento agresivo, rabdomiólisis y trastornos cutáneos graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson.

- El *citalopram* y el *escitalopram*, llamados inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), exponen a los pacientes a una mayor incidencia de prolongación del intervalo

QT, *torsade de pointes* y muerte súbita que otros ISRS, y también a peores desenlaces si ocurre una sobredosis.

- La *duloxetina*, el *milnaciprán* y la *venlafaxina* son inhibidores de la recaptación de la serotonina y la noradrenalina (norepinefrina) que provocan los mismos efectos adversos que otros antidepresivos ISRS y también conllevan un riesgo de trastornos cardíacos por su actividad noradrenérgica, incluyendo hipertensión, taquicardia, arritmias y prolongación del intervalo QT. Además, la sobredosis de *venlafaxina* se asocia a un riesgo mayor de paro cardíaco. La *duloxetina* también puede causar hepatitis y reacciones de hipersensibilidad con efectos cutáneos graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson.
- El aerosol nasal de *esketamina* está autorizado para la depresión “resistente al tratamiento” y la depresión con un riesgo alto de suicidio, pero su eficacia es muy incierta. Sus efectos adversos neuropsiquiátricos son frecuentes e incluyen síntomas disociativos. Se informó un aumento del riesgo de suicidio durante las semanas posteriores al tratamiento, y es probable que provoque adicción o que se use de forma incorrecta. Para ambos problemas clínicos es más prudente considerar otras opciones menos riesgosas, aun si su eficacia es incierta, por ejemplo: psicoterapia, en algunos casos con hospitalización; aumentar la dosis del antidepresivo; o cambiar a otro antidepresivo que sea de un grupo farmacológico diferente.
- La *tianeptina*, un medicamento sin eficacia probada más allá de su efecto placebo, puede causar hepatitis, reacciones cutáneas que ponen en riesgo la vida (incluyendo exantema ampolloso) y adicción.

Otros psicotrópicos. Otros psicotrópicos tienen efectos adversos inaceptables:

- La *dapoxetina*, un antidepresivo llamado inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), se usa para la insatisfacción sexual causada por la eyaculación precoz. Sus efectos adversos son desproporcionados en relación con su modesta eficacia e incluyen agresividad, síndrome serotoninérgico y síncope. Para tratar este problema, el tratamiento psicológico y conductual o la aplicación de la combinación de los anestésicos *lidocaína* + *prilocaína* son mejores opciones.
- La *etifoxina* no tiene eficacia probada para tratar la ansiedad más allá de su efecto placebo, pero puede causar hepatitis y reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo síndrome DRESS (reacción de sensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos, por sus siglas en inglés), síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (**h**). Cuando se justifica el uso de un ansiolítico, es mejor usar una benzodiazepina durante la menor cantidad de tiempo posible. Es recomendable que, cuando se prescribe una benzodiazepina, se hable con el paciente sobre cuándo y cómo se discontinuará su uso, para reducir los riesgos asociados a su uso prolongado.

Neumología - otorrinolaringología

Tos. Algunos medicamentos que se usan para aliviar la tos, un problema que a veces es molesto pero no grave, tienen efectos adversos desproporcionados. Cuando se justifica usar un medicamento para tratar la tos, el opioide *dextrometorfano* es una buena opción, a pesar de sus limitaciones.

- El *ambroxol* y la *bromhexina* son mucolíticos autorizados para tratar la tos y el dolor de garganta sin eficacia probada más allá de su efecto placebo. Sin embargo, acarrear un riesgo de reacciones anafilácticas y reacciones cutáneas graves, en ocasiones mortales, como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.
- La *oxememazina* es un antihistamínico sedante del grupo de las fenotiazinas con actividad antimuscarínica y propiedades neurolépticas. Sus efectos adversos son desproporcionados para un medicamento que se usa para aliviar los síntomas de la tos.
- La *pentoxiverina*, un antitusivo de acción central puede causar trastornos cardíacos, incluyendo prolongación del intervalo QT y reacciones alérgicas graves.
- La *folcodina*, un opioide autorizado para su uso como antitusivo, puede provocar anafilaxis grave durante la anestesia general por su reactividad cruzada con bloqueadores neuromusculares. No se ha detectado este efecto adverso con otros opioides.

Dolor de garganta. Cuando además de las medidas no farmacológicas, como tomar agua o comer caramelos, parece necesario usar un medicamento para aliviar el dolor de garganta, la mejor opción es el *paracetamol* en una dosis apropiada.

- La *alfa-amilasa*, una enzima que se usa para tratar el dolor de garganta, sin eficacia probada más allá de su efecto placebo, en ocasiones puede causar trastornos cutáneos o alérgicos graves, incluyendo urticaria, prurito, angioedema, exantema maculopapular y eritema.
 - El *tixocortol* en **aerosol bucal**, un corticoesteroide autorizado para tratar el dolor de garganta puede causar reacciones alérgicas como edema facial mucocutáneo, glositis o angioedema (**i**).
- Misceláneo.** También es mejor evitar otros medicamentos que se usan en neumología y otorrinolaringología.
- Los descongestionantes de uso oral o nasal *efedrina*, *nafazolina*, *oximetazolina*, *fenilefrina*, *pseudoefedrina*, *tuaminoheptano* y *xilometazolina* son vasoconstrictores simpaticomiméticos. Pueden causar trastornos cardiovasculares graves que incluso pueden poner en riesgo la vida (crisis hipertensiva, ictus y arritmias, incluyendo fibrilación auricular), y también colitis isquémica y neuropatía óptica isquémica. Estos efectos adversos son inaceptables para los medicamentos indicados para tratar síntomas como los asociados al resfrío común, que se resuelven rápidamente por sí mismos.

• El *manitol* en **polvo para inhalar**, autorizado como mucolítico para tratar a pacientes con fibrosis quística a pesar de la falta de evidencia convincente sobre su eficacia, puede causar broncoespasmo y hemoptisis. Es mejor elegir otros mucolíticos como la *dornasa alfa*, a falta de una alternativa mejor.

• El *nintedanib*, un inhibidor de la tirosina quinasa con actividad antiangiogénica, no ha demostrado que pueda mejorar el desenlace clínico de ninguna de las indicaciones para las que se lo autorizó, a saber, varios tipos de fibrosis pulmonar y esclerosis sistémica asociada a la enfermedad pulmonar intersticial. Puede

provocar lesión hepática y muchos efectos adversos graves debido a su efecto inhibitorio sobre la angiogénesis, incluyendo tromboembolismo venoso, hemorragias, hipertensión, perforación gastrointestinal y trastornos de la cicatrización. Es mejor enfocarse en el tratamiento sintomático, a pesar de sus limitaciones.

- El *roflumilast*, un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 con efectos antiinflamatorios, no ha demostrado que pueda reducir la mortalidad o mejorar la calidad de vida de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Sin embargo, puede provocar efectos adversos gastrointestinales, pérdida de peso, trastornos psiquiátricos (incluyendo depresión y suicidio) y posiblemente cáncer. A pesar de sus limitaciones, el tratamiento de estos pacientes se basa sobre todo en el uso de broncodilatadores para inhalar, en algunos casos junto con un corticoesteroide para inhalar, y posiblemente también oxigenoterapia.

Dejar de fumar

- El *bupropión*, una anfetamina autorizada para el proceso de dejar de fumar no es más eficaz que la *nicotina*, pero puede causar trastornos neuropsiquiátricos (incluyendo agresividad, depresión y pensamientos suicidas), reacciones alérgicas que pueden ser graves (incluyendo angioedema y síndrome de Stevens-Johnson), adicción y defectos cardíacos congénitos en niños expuestos al fármaco en el útero. Cuando se necesita un medicamento para ayudar al paciente a dejar de fumar, la *nicotina* es una mejor opción, a pesar de sus limitaciones.

Urología

- El *pentosano polisulfato*, un derivado de las heparinas autorizado para tratar el síndrome de dolor vesical (cistitis intersticial), tiene una eficacia incierta para aliviar los síntomas de este trastorno, y sus efectos adversos son graves, incluyendo maculopatía pigmentaria con alteraciones visuales y trombocitopenia inmune, que puede provocar una trombosis arterial (j). A falta de una mejor alternativa, es más prudente ofrecer a estos pacientes analgésicos y medidas no farmacológicas con un riesgo bajo de efectos adversos, como aplicar calor o frío sobre la vejiga o el perineo y evitar alimentos y actividades que exacerben los síntomas.

Una mirada crítica sobre los nuevos medicamentos

Poner primero a los pacientes

Nuestro análisis demuestra que el balance riesgo-beneficio de los medicamentos incluidos en esta lista es desfavorable para todas las indicaciones para las que fueron autorizados (salvo algunas excepciones que se explican en las notas). No existe una razón válida para que retengan sus permisos de comercialización. Sin embargo, algunos se han comercializado durante muchos años y se usan frecuentemente. Desde la perspectiva del paciente, ¿qué justificación existe para exponerse a medicamentos que tienen más efectos adversos que otros que pertenecen al mismo grupo farmacológico o que otros medicamentos igual de eficaces? ¿Y cómo se puede justificar que se exponga a los pacientes a un medicamento con efectos adversos graves si no se ha demostrado que sea más eficaz que un placebo o que mejore los desenlaces clínicos que son relevantes para el paciente?

Los profesionales de la salud necesitan retirar estos medicamentos —que las farmacéuticas insisten en seguir comercializando— de sus listas de tratamientos útiles. Pero los reguladores y las autoridades de salud también deben tomar pasos concretos para proteger a los pacientes y promover el uso de tratamientos que tengan un balance riesgo-beneficio aceptable.

Revisión producida colectivamente por el Equipo Editorial de Prescrire: sin conflictos de interés

Notas

a- El *nintedanib* se menciona dos veces en este artículo, para el cáncer pulmonar y la fibrosis pulmonar idiopática, pero lo contamos como un solo medicamento a evitar.

b- *Prescrire* planea reevaluar el balance riesgo-beneficio de la *finasterida* de 5 mg para la hiperplasia benigna de próstata.

c- El *tacrolimus* oral o inyectable es un inmunosupresor de referencia que se usa para tratar a quienes reciben un trasplante y, para este problema clínico, su balance riesgo-beneficio es claramente favorable.

d- Para la anticoncepción poscoital, el *ulipristal* se toma en una única dosis de 30 mg (*EllaOne*). Aunque no existe evidencia de riesgo de hepatitis cuando se usa de esta manera, el *levonorgestrel* sería una opción más segura para esta situación, sobre todo porque las interacciones entre el *ulipristal* y los anticonceptivos hormonales pueden reducir la eficacia del *ulipristal* o la del anticonceptivo.

e- Existe un producto con *denosumab* en una dosis de 120 mg (*Xgeva*) para tratar varios problemas clínicos, incluyendo en pacientes con metástasis ósea de tumores sólidos. Para este problema, el *denosumab* es solo una de varias opciones, pero sus riesgos no superan sus beneficios.

f- En Francia, se comercializa con la marca *Colchimax*.

g- En ocasiones, la *quinina* es útil para tratar la malaria.

h- El seguro médico nacional francés dejó de reembolsar la *etifoxina* a finales de 2021.

i- El *tixocortol* también está autorizado en suspensión nasal, en particular para tratar la rinitis alérgica, un problema para el que el balance riesgo-beneficio de un corticoesteroide no es favorable.

j- El *pentosano polisulfato* también está autorizado en Francia para el uso tópico (*Hémoclar*) como un tratamiento adyuvante localizado para heridas leves. No tiene eficacia probada más allá de su efecto placebo, y se sabe poco sobre sus efectos adversos sistémicos.

Selected references from Prescrire's literature search

1. Prescrire Editorial Staff "Towards better patient care: drugs to avoid in 2022" *Prescrire Int* 2022; **31** (234): 50-53.
2. Prescrire Editorial Staff "Towards better patient care: drugs to avoid" *Prescrire Int* 2013; **22** (137): 108-111.
3. Prescrire Rédaction "Des médicaments à écarter pour mieux soigner : pourquoi ?" *Rev Prescrire* 2013; **33** (360) : 792-795.
4. Prescrire Editorial Staff "Determining the harm-benefit balance of an intervention: for each patient" *Prescrire Int* 2014; **23** (154): 274-277. 5- Prescrire Editorial Staff "Treatment goals: discuss them with the patient" *Prescrire Int* 2012; **21** (132): 276-278.

Cambios principales en la actualización de 2023*Rev Prescrire* 2023; 32 (245): 52Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos* 2023; 26 (2)**Tags: roxadustat, alergia al cacahuete, tintura de opio, Palforzia, nintedanib, Vargatef, Ofev, idebenona, teriflunomida**

Cada año, *Prescrire* actualiza su evaluación de medicamentos que se deben evitar con el interés de mejorar el cuidado de los pacientes. Como resultado de este análisis, se agregan algunos medicamentos a la lista, mientras que otros se eliminan. Esto ocurre porque la empresa farmacéutica o una autoridad de salud deciden retirar un producto del mercado o porque se está pendiente del resultado de una reevaluación de su balance riesgo-beneficio, que puede cambiar si, durante el análisis, surgen nuevos datos. Aquí resumimos las diferencias principales entre las listas de medicamentos a evitar de 2022 y 2023.

Tres medicamentos más a evitar: proteína de cacahuete, roxadustat y tintura de opio. Añadimos estos a la lista de medicamentos a evitar porque sus efectos adversos son desproporcionados con relación a la eficacia que podrían tener.

La semilla de cacahuete en polvo, que contiene *proteína de cacahuete* (Palforzia) y se toma por vía oral para desensibilizar a los pacientes con alergia a los cacahuetes, redujo la incidencia y la intensidad de las reacciones alérgicas a los cacahuetes en una prueba hecha en un hospital. Sin embargo, aumenta la incidencia de reacciones alérgicas en la vida diaria del paciente, incluyendo algunas que requieren la administración de *adrenalina*.

El *roxadustat* (Evrenzo) está autorizado para tratar la anemia asociada a la enfermedad renal crónica, pero, en general, no es más eficaz que las epoetinas para corregir la anemia. Sin embargo, parece aumentar la mortalidad en algunos pacientes y tiene un perfil de efectos adversos más molesto.

La *tintura de opio* (que se comercializa en Francia bajo la marca Dropizol) es un “caldo” que contiene una variedad de componentes de la amapola *Papaver somniferum* L. Ha sido autorizada para tratar la diarrea grave, pero no ofrece ninguna ventaja clínica sobre la *loperamida* (Imodium u otras marcas), un opioide que se comercializa para tratar este problema.

El nintedanib, nuevamente en la lista de medicamentos a evitar. El *nintedanib* es un inhibidor de la tirosina quinasa con un efecto antiangiogénico, autorizado para tratar algunos tipos de cáncer pulmonar no microcítico (bajo la marca comercial Vargatef) y algunos trastornos pulmonares crónicos (bajo la marca comercial Ofev). Lo retiramos de la lista de medicamentos a evitar en 2020 mientras reevaluábamos su balance riesgo-beneficio para algunas indicaciones nuevas: algunos tipos de fibrosis pulmonar y para tratar la enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica. El análisis de los datos de las evaluaciones clínicas demostró que el *nintedanib* también tiene un balance riesgo-beneficio desfavorable para tratar estos problemas. Por lo tanto, volvemos a incluirlo en la lista de medicamentos a evitar.

Retiramos dos medicamentos de la lista mientras se los reevalúa: la idebenona y la teriflunomida. Retiramos a la *idebenona* (Raxone) de la lista de medicamentos a evitar mientras *Prescrire* reevalúa su balance riesgo-beneficio para tratar la neuropatía óptica hereditaria de Leber.

También retiramos de la lista a la *teriflunomida* (Aubagio), un inmunosupresor autorizado para tratar la esclerosis múltiple, porque *Prescrire* está evaluando su balance riesgo-beneficio en niños de 10 años en adelante, después de que su indicación original se ampliara para incluir a estos pacientes.

Leuginasa. Este medicamento estaba destinado a salvar la vida de niños, pero en su lugar, están muriendo

(The Drug was meant to save children's lives, instead they are dying)

Bureau of Investigative Journalism, 26 de enero de 2023

<https://www.thebureauinvestigates.com/stories/2023-01-25/the-drug-was-meant-to-save-childrens-lives-instead-theyre-dying>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos* 2023; 26 (2)

Tags: contaminación de medicamentos, eventos adversos de los medicamentos, leucemia linfoblástica aguda, medicamentos producidos en China, Oncaspar, L-asparaginasa, Spectrila

Cómo un inútil y peligroso tratamiento contra el cáncer inundó el mundo.

Emily estaba peinando a su hija pequeña cuando sintió los bultos por primera vez. Esto sucedió una semana antes de Navidad. Ella y su esposo habían llevado a sus hijas a visitar a su familia. Su hija más pequeña, Isadora, había estado febril y lánguida, e indispuesta para jugar o tomar del biberón. Los bultos, del tamaño de frijoles pequeños, estaban agrupados en la nuca de Isadora. Algo iba realmente mal.

Emily decidió llevar a su hija a un hospital lo antes posible.

De vuelta a casa, en Porto Alegre, al sur de Brasil, Emily observaba mientras los médicos sometían a su hija a pruebas médicas de modo apresurado. Los bultos habían crecido. Esa noche, Isadora yacía en una camilla junto a Emily, cuando un médico le dio la noticia. Isadora tenía un tipo agresivo de leucemia, un cáncer que afecta a los glóbulos blancos.

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el tipo más frecuente de cáncer infantil, e Isadora fue una de los 3.000 niños de Brasil, aproximadamente, a los que se les diagnosticó en 2017. Su tratamiento sería agotador: una mezcla de medicamentos de quimioterapia que la dejarían esquelética, con vómitos y letárgica. Un médico oncólogo describió este proceso como un arte: hacer que un niño casi muera, pero no del todo.

Isadora, usualmente una niña alegre, empezó a sufrir efectos secundarios. Emily se esperanzó con la idea de que, aunque los

medicamentos estaban enfermando a su hija, también la estaban curando.

Uno de los medicamentos quimioterapéuticos más importantes del brebaje que le administraban a Isadora era la L-asparaginasa. Impide que las células cancerosas se dividan y crezcan. Sin ella, las posibilidades de supervivencia de los pacientes se reducen drásticamente. Pero en Brasil, el medicamento ya estaba en el centro de un escándalo nacional.

Sin que Emily lo supiera, su hija sería la última niña del hospital en recibir una marca concreta llamada Leuginasa (L-asparaginasa). Ese mismo año, varios médicos brasileños, entre ellos algunos que atendían a Isadora, confirmaron que la Leuginasa no era tan buena como debía ser. Por si fuera poco, estaba contaminada y podía agravar la enfermedad de los pacientes. Eventualmente, el gobierno brasileño recibió el orden de retirar la Leuginasa de los estantes de los hospitales.

Ahí debió terminar el escándalo. Sin embargo, apenas estaba empezando.

Un reportaje del Bureau of Investigative Journalism (Agencia de Periodismo de Investigación o TBIJ), en colaboración con STAT news, reveló que se ha demostrado que al menos una docena de marcas de L-asparaginasa son de mala calidad, y que diez de ellas siguen en el mercado. En algunos casos, las marcas estaban muy por debajo del estándar necesario para tratar el cáncer. También se ha descubierto que muchas contienen contaminantes, como bacterias, que podrían ser perjudiciales para los pacientes. Un portavoz del fabricante de Leuginasa, Beijing SL Pharmaceutical, declaró que su medicamento era sometido a pruebas por las agencias reguladoras de China y evaluado internamente, donde —afirmó— los resultados de calidad se han mantenido dentro de los límites reglamentarios durante la última década.

En los últimos cinco años, estas marcas de mala calidad se han enviado a más de 90 países. Muchos de los que reciben los medicamentos son países de ingresos bajos y medios sin autoridades reguladoras estrictas, pero en varios casos se han importado medicamentos de calidad inferior a Europa Occidental y se han administrado a pacientes en Italia.

Hay al menos siete fabricantes que han seguido vendiendo sus productos a pesar de que se les advirtió que no cumplían con las normas mínimas de calidad de fabricación. Los expertos calculan que 70.000 niños en todo el mundo están en peligro, ya que las redes mundiales de seguridad dejan que se cuele la L-asparaginasa contaminada.

"Lo que está pasando aquí es un desastre", afirma el profesor Vaskar Saha, director del Tata Translational Cancer Research Centre de Calcuta. La inmensa mayoría de los niños con leucemia linfoblástica aguda viven en países pobres. "Es un problema de dinero, recursos y equidad".

"Lo que está pasando aquí es un desastre"

Los expertos creen que la experiencia de Brasil debería haber servido para advertir al mundo sobre la creciente amenaza que supone la L-asparaginasa de calidad inferior. Sin embargo, la negligencia en la reglamentación y supervisión ha permitido la

proliferación de estos productos, y poco se ha hecho para propiciar que los más pobres del mundo accedan a medicamentos de alta calidad. Mientras persiste la escasez mundial del medicamento, los expertos temen que los países de ingresos altos también se vean obligados (como sucedió con Italia) a comprar productos no probados.

Es posible que médicos en todo el mundo ignoren que están recetando L-asparaginasa de mala calidad, o las otras que podrían esconderse en esos viales. Mientras esto siga así, la vida de los niños enfermos pende de un hilo.

Lucha por la supervivencia

En 2018, poco después de que los tribunales brasileños prohibieran la Leuginasa (la marca de baja calidad de L-asparaginasa), la profesora Silvia Brandalise recibió un paquete de Haití. Brandalise, oncóloga infantil de Brasil, sospechaba desde hacía tiempo de la Leuginasa. Había probado el fármaco en ratones y recibió críticas por denunciar que era peligrosamente defectuoso.

El paquete fue enviado por el encargado del único departamento de oncología pediátrica de Haití. Contenía un solo vial de L-asparaginasa.

Desde que se introdujo la L-asparaginasa en los años sesenta, las tasas de supervivencia de niños, con el mismo cáncer que Isadora, han aumentado hasta cerca del 90% en los países desarrollados. En Haití, la Dra. Pascale Gassant solo atendía a unos 15 pacientes al año en su departamento; una pequeña parte de los niños de su país con la enfermedad. Su pabellón no alcanzaba el 90% de supervivencia.

No obstante, había tenido buenos resultados con sus pacientes. Eso fue hasta que su hospital cambió su marca de L-asparaginasa.

Desde entonces, Gassant vio cómo las posibilidades de recuperación de sus pacientes se venían abajo. Los niños con los que antes se mostraba optimista —niños por lo demás sanos y que habían llegado lo suficientemente pronto como para que el tratamiento pudiera salvarlos— estaban muriendo. La tasa de supervivencia de ese cáncer en el hospital era de 3,5% solamente.

En Brasil, los colegas de Brandalise analizaron las muestras. Sus peores miedos se confirmaron: al igual que la Leuginasa en Brasil, el medicamento de Haití estaba contaminado con subproductos que podían causar efectos secundarios e incluso obstaculizar el tratamiento. El gran remedio de Gassant era inútil. Sus pacientes no tenían ninguna posibilidad.

Algo más llamó la atención de Brandalise. El producto haitiano estaba fabricado por Beijing SL Pharmaceutical, la misma empresa china que fabricaba la Leuginasa de Brasil. Si la L-asparaginasa de mala calidad se había extendido a Haití, ¿a cuántos países más había llegado?

Ella no tenía forma de saberlo, pero la asparaginasa de mala calidad ya había empezado a inundar el mundo. Según un análisis del Bureau of Investigative Journalism, tan solo en 2018, las marcas de mala calidad llegaron a más de 40 países de Europa, Sudamérica, Asia, África y Oriente Medio.

Peor aún, en los últimos cinco años, la L-asparaginasa de calidad inferior se ha esparcido por casi 100 países, desde Armenia hasta Zimbabue. Los datos de los envíos sugieren que países como Nepal, Ecuador y los Emiratos Árabes Unidos han recibido el mayor número de envíos de estas marcas. Casi la mitad de los países de África han recibido medicamentos de calidad inferior.

Un representante de Beijing SL Pharmaceutical dijo que la empresa ha producido L-asparaginasa para una docena de países en la última década. "Médicos de China y de todo el mundo han estado utilizando nuestros productos y ninguno de ellos, aparte de estos individuos en Brasil, ha notificado tener algún problema relacionado con la calidad", dijo, señalando que la L-asparaginasa de la empresa es analizada por la agencia reguladora de medicamentos de China y por la propia empresa, donde —afirmó— los resultados se han mantenido dentro de los límites reglamentarios durante la última década. Rechazó las conclusiones de los médicos brasileños, calificándolas de "escandalosas" y "absurdas".

Añadió que la empresa nunca había vendido su L-asparaginasa en Haití y propuso varias teorías sobre cómo podría haber acabado allí: pudo haber sido falsificada, estar caducada o haber sido vendida por distribuidores sudamericanos. Dijo que Beijing SL Pharmaceutical llevaría a cabo una investigación exhaustiva de toda su L-asparaginasa vendida en el extranjero, teniendo en cuenta los hallazgos del Bureau of Investigative Journalism.

Fracaso en el mercado

Durante años, una L-asparaginasa más barata y de buena calidad estuvo disponible para los países de ingresos bajos y medios —donde vive el 80% de los niños con cáncer—. Pero en la última década, los principales fabricantes han subido los precios o han dejado de fabricar L-asparaginasa. Como consecuencia, se ha producido una alarmante escasez mundial de uno de los principales medicamentos contra el cáncer, y una crisis que afecta de forma desproporcionada a los países que más lo necesitan.

Existen varios tipos de L-asparaginasa. La L-asparaginasa "original" se fabrica a partir de *Escherichia coli* (*E. coli*), una bacteria que se asocia más comúnmente con enfermedades desagradables que con salvar vidas. Transformar la bacteria en un medicamento es complicado y costoso, e incluso la L-asparaginasa de buena calidad puede provocar efectos secundarios, incluyendo reacciones alérgicas graves.

Es por ello que los médicos prefieren utilizar versiones modificadas de la L-asparaginasa. Estas tienen menos probabilidades de provocar reacciones alérgicas, pero son mucho más caras. En Europa y Norteamérica se utilizan sobre todo dos marcas: Oncaspar y Spectrila. (Ambas han superado sistemáticamente las pruebas de calidad).

Para los pacientes que experimentan reacciones graves a estas versiones, existe otro tipo: L-asparaginasa de Erwinia. Sin embargo, solo dos empresas fabrican marcas de confianza y los suministros escasean con frecuencia desde 2011.

Los fabricantes se centran cada vez más en sus productos modificados de mayor precio. El coste de estos productos de "la

mejor calidad" se ha incrementado muy por encima de lo que los países más pobres pueden permitirse.

¿Cómo funciona la asparaginasa?

La L-asparaginasa es una enzima, un tipo de proteína producida por los organismos vivos para acelerar las reacciones químicas dentro del cuerpo.

En el caso de la L-asparaginasa, esta reacción consiste en descomponer un aminoácido llamado asparagina. Las células necesitan asparagina para sobrevivir. Normalmente, los glóbulos blancos pueden fabricar su propia asparagina, pero los glóbulos blancos de la leucemia linfoblástica aguda no pueden hacerlo.

Cuando la L-asparaginasa descompone la asparagina, hay menos asparagina en el organismo que puedan utilizar las células cancerosas. Sin ella, las células cancerosas dejan de dividirse y crecer.

Por tanto, la L-asparaginasa es un fármaco crucial para los pacientes con el tipo más frecuente de cáncer infantil: la leucemia linfoblástica aguda (LLA). La L-asparaginasa se administra a los pacientes durante varios meses al inicio del tratamiento, ya sea por vía intravenosa o en forma de inyección intramuscular.

Tomemos de ejemplo al Oncaspar. Las adquisiciones y fusiones significan que el medicamento ha pasado por cinco compañías farmacéuticas diferentes en los últimos 15 años, con las correspondientes subidas de precios. Los datos publicados muestran que un solo vial de Oncaspar costaba US\$1.700 en EE UU en 2015. Al año siguiente, cuando una empresa se fusionó con otra, ese precio subió a US\$18.000. En la actualidad, un vial de Oncaspar, ahora propiedad de la empresa francesa Servier, está a la venta por US\$24.000 en los sitios web de EE UU.

Se dice que otra marca modificada, Spectrila, cuesta US\$500 por vial en Chile, y casi lo mismo en el Reino Unido.

Al no poder acceder a estos productos, los hospitales de países de ingresos bajos y medios suelen utilizar L-asparaginasa original más barata. Hasta hace poco había por lo menos dos marcas buenas y asequibles. Pero la primera fue descontinuada en 2012 a causa de "continuos problemas de fabricación", según la empresa. La segunda fue descontinuada en 2020, después de que se anulara la certificación de calidad del único fabricante en Japón.

Con la desaparición de estos productos, muchos médicos perdieron las esperanzas de recetar L-asparaginasa a sus pacientes. Ninguno de los principales fabricantes de L-asparaginasa ha intervenido para producir una forma original asequible. Un análisis de mercado de 2021 reveló que la demanda mundial del fármaco era demasiado pequeña como para motivar a las empresas a mejorar su calidad o para animar a otros fabricantes a empezar a producirlo.

"¿Por qué sufrir?", cuestionó el profesor Scott Howard, antiguo secretario general de la Sociedad Internacional de Oncología

Pediátrica (*Society of Paediatric Oncology o SIOP*), "si solo ganas unos cuantos dólares por vial, y aun así la gente te critica si algo va mal...". "No es de extrañar que los fabricantes de alta calidad se mantengan al margen", sugirió.

Escasez del suministro

El profesor Carmelo Rizzari jamás había experimentado una escasez de L-asparaginasa hasta el otoño de 2018, cuando un farmacéutico de su hospital en Milán, Italia, le dijo que no podían conseguir Oncaspar. "Les pedimos que buscaran cualquier solución posible", recuerda Rizzari. ¿Podían conseguir algunos viales de otro hospital? ¿Podían encontrar un producto alternativo?

Poco después, el medicamento llegó a la farmacia, pero Rizzari jamás había utilizado la marca Aspatero, fabricada en la India.

Rizzari se lo dio a sus pacientes. Por casualidad, los 12 niños formaban parte de estudios internacionales, lo cual significaba que su tratamiento estaba siendo monitoreado de cerca. Los análisis posteriores revelaron bajos niveles de actividad de la L-asparaginasa en la mitad de los pacientes de Rizzari, algo que, según los investigadores, probablemente hizo que el fármaco no funcionara adecuadamente. Dos niños sufrieron efectos secundarios.

El farmacéutico pronto encontró un suministro de Oncaspar, y Rizzari volvió a cambiar a sus pacientes a la marca de alta calidad. Todos sobrevivieron. Pero cuando los datos de los estudios revelaron lo que había ocurrido, Rizzari se alarmó. "Estaba convencido de que el medicamento que habíamos importado era tan bueno como la marca que usábamos antes", dijo.

El hospital de Rizzari, la Fondazione MBBM, declaró que su solicitud de importar el Aspatero fue autorizada por el organismo regulador de medicamentos de Italia, y que, hasta donde sabía, otros hospitales italianos importaron el mismo medicamento en el "mismo período y por las mismas razones": una escasez de Oncaspar en todo el país.

"No administrar el fármaco habría hecho sin duda menos eficaz el tratamiento y habría reducido las posibilidades de que los niños se recuperaran", declaró un portavoz. "No teníamos posibilidades de prever ningún déficit en la calidad". Añadieron que los efectos secundarios "no supusieron un riesgo grave" para los pacientes y que fueron los mismos que se observan habitualmente en pacientes que reciben otros productos a base de L-asparaginasa.

La agencia reguladora de medicamentos de Italia negó haber autorizado la importación de Aspatero desde la India. El ministerio de salud de Italia y su agencia de aduanas se negaron a hablar sobre ello.

Si Rizzari pensaba que su experiencia era el único desliz alarmante para los rigurosos estándares de Italia, estaba muy equivocado. El Bureau of Investigative Journalism ha descubierto que al menos otros diez hospitales italianos han adquirido L-asparaginasa de mala calidad en los últimos cinco años. No está claro cuántos pacientes se han visto afectados.

A pesar de que no es inusual que los países aprovechen los vacíos legales para introducir productos no autorizados en períodos de escasez, o para pacientes con enfermedades raras, las medidas de Italia han generado dudas sobre la seguridad de la cadena de suministros farmacéuticos del país.

Los médicos italianos se escandalizaron al enterarse de que la marca de L-asparaginasa que habían estado administrando a sus pacientes —la Celginasa— resultó ser de mala calidad. "Confiamos en que nuestro Ministerio de Salud y nuestra agencia reguladora, la AIFA (Agencia Italiana del Fármaco) ya ha evaluado su seguridad y eficacia", dijo Luigi Rigacci, hematólogo en San Camillo Forlanini en Roma, uno de los principales hospitales públicos de Italia. "Sería muy decepcionante enterarse de que no hay un control de calidad exhaustivo en la L-asparaginasa importada que hemos estado utilizando".

Mientras cada vial de Oncaspar cuesta €2.500, San Camillo Forlanini compró la Celginasa por tan solo €15. En los registros del hospital se muestra que se compró Celginasa en los años 2020 y 2022. El hospital declaró haber comprado la Celginasa cumpliendo con las regulaciones correspondientes.

Lotes defectuosos

En abril de 2019, no mucho después de la experiencia de Rizzari en Italia, un profesor que trabaja en la unidad de control de infecciones del Hospital Universitario Rey Abdulaziz, en Arabia Saudita, envió un memorándum al director del hospital. Cinco pacientes jóvenes habían desarrollado mucha fiebre después de haber tomado L-asparaginasa fabricada en India. Uno de los pacientes murió.

Según el informe del profesor Tariq Madani, esto jamás había sucedido en el período en el que el hospital usaba una marca fabricada en EE UU. Él había realizado pruebas con el nuevo medicamento. Las muestras contenían altos niveles de dos tipos de bacterias, lo cual había ocasionado la fiebre repentina de los niños, concluyó Madani.

Bajo el título: "Recomendaciones", Madani instó a que se adoptaran varias medidas. En primer lugar, que se dejara de utilizar la marca y se buscara una fuente alternativa. Segundo, enviar un memorándum urgente a la Autoridad de Alimentos y Medicamentos de Arabia Saudita (SFDA) para que retiraran "todos los frascos usados en cualquier parte del reino". Y, por último, avisar a la empresa de fabricación para que se retiraran del mercado los frascos disponibles en cualquier otro país. No está claro si se siguieron todas estas recomendaciones. Ni el Hospital Universitario Rey Abdulaziz ni el ministerio de salud de Arabia Saudita respondieron a las peticiones de comentarios.

El análisis que hizo el Bureau of Investigative Journalism de los datos de envío muestra que la marca, Pegapar, sigue exportándose desde la India, entrando por lo menos a nueve países, desde mediados de 2019, poco después de que Madani escribiera su memorándum. Durante ese tiempo, su fabricante ha exportado directamente el medicamento a Ecuador, Nepal, Sri Lanka y los Emiratos Árabes Unidos. (El fabricante de Pegapar no respondió a la petición de comentarios).

La contaminación de la L-asparaginasa con bacterias nocivas es potencialmente mortal. El tratamiento del cáncer debilita considerablemente el sistema inmunitario de los niños, haciéndolos más propensos a infecciones y otras complicaciones graves. "Nunca es bueno tener una bacteria en el torrente sanguíneo", dijo Scott Howard, experto en oncología. "Es mucho peor si tienes un recuento sanguíneo bajo (de células inmunitarias)".

Las infecciones afectan más en una sala de oncología pediátrica, y con frecuencia requieren cuidados intensivos. Si un niño que recibe quimioterapia contrae una infección, el tratamiento para el cáncer se suspende hasta que el niño mejore. Howard explicó: "El paciente podría sobrevivir (la infección) y podría haber perdido tres semanas o cuatro semanas de tratamiento".

Pegapar no es la única marca que ha resultado estar contaminada con bacterias. En agosto y octubre de 2020, el ministerio de salud de Chile publicó dos alertas contra el Onconase. Después de que los pacientes desarrollaran fiebre, se determinó que ambos lotes contenían bacterias.

En la primavera de 2021, el fabricante de una marca de calidad publicó una carta advirtiendo que el Onconase "no cumplía con casi ninguno de los parámetros específicos para medir la pureza", y que probablemente los "notorios defectos de calidad" estaban provocando que el tratamiento fuera ineficaz y tuviera efectos secundarios graves.

Aun así, el análisis de los datos de envío demuestra que Chile ha importado Onconase por lo menos nueve veces desde que su ministerio de salud publicó las alertas. Los registros del gobierno muestran que la marca se ha distribuido más de 70 veces a más de una docena de hospitales diferentes desde finales de 2020. Algunos todavía seguían recibiendo Onconase en octubre pasado.

El ministerio de salud de Chile dijo que sus alertas solo se referían a lotes específicos de Onconase, y no requerían "restricciones o retiros de otros lotes". El ministerio dijo que había llevado a cabo controles de calidad rutinarios en todos los lotes de Onconase, y que había rechazado la última solicitud del fabricante para importar una versión modificada de la marca.

La farmacia del mundo

India y su industria farmacéutica desempeñan un papel vital en garantizar que las personas de todo el mundo puedan acceder a medicamentos asequibles. Es el mayor proveedor mundial de medicamentos genéricos —esencialmente copias de medicamentos de marca, hechos para ser más baratos, pero igual de seguros y eficaces—. A nivel mundial, se le conoce como "la farmacia del mundo".

La mayoría de sus productos son seguros y funcionan bien. Pero durante décadas, la industria india de genéricos se ha visto afectada por escándalos respecto a la calidad.

La mayoría de los genéricos producidos por India son medicamentos de "moléculas pequeñas", productos químicos que son copias exactas, pero se venden por menor precio, —piense en la aspirina que se lleva de la farmacia para aliviar el dolor, o en el omeprazol para la acidez estomacal—. La L-asparaginasa, sin embargo, es un biológico: un medicamento hecho a partir de un

organismo vivo. Los productos biológicos y sus versiones genéricas (conocidas como biosimilares) tienen procesos de fabricación mucho más complejos y costosos que la mayoría de los medicamentos de moléculas pequeñas.

En los últimos años, una compleja red de proveedores de India ha tratado de sacarle provecho a la escasez crónica de L-asparaginasa de buena calidad, y a la creciente desesperación por encontrar productos asequibles.

Algunas de estas nuevas marcas fueron inspeccionadas por el profesor Vaskar Saha. Saha estaba trabajando en el Centro Médico Tata —un hospital especializado en cáncer en Calcuta—, cuando comenzó a analizar la calidad de las marcas disponibles en el mercado de India. Probó siete productos. Ni uno solo cumplió con los estándares mínimos de calidad de fabricación.

En cinco, la potencia del medicamento era inferior a lo esperado. Los siete tenían problemas de pureza. Casi el 20% de los pacientes a los que se les administró una marca frecuentemente utilizada desarrollaron reacciones alérgicas y tuvieron que dejar el medicamento por completo.

Saha estaba muy preocupado. Los bajos niveles de actividad farmacológica del tipo de medicamentos que había observado en su investigación tenían "probabilidades de poner en riesgo" la supervivencia de los pacientes, escribió. También era muy consciente de las desigualdades entre sus pacientes en la India y los de su segundo hogar, el Reino Unido. En la conclusión del análisis, señaló que la calidad del medicamento podía ser un "determinante significativo" en los diferentes resultados entre los pacientes de los países de ingresos altos y bajos. En términos generales: los niños enfermos en los países pobres podían estar muriendo en gran parte debido a los medicamentos de mala calidad.

Saha alertó a todos los fabricantes de lo que había encontrado. Solo tres respondieron, diciendo que querían mejorar. Los siete productos siguen en el mercado global y se han enviado a países de todo el mundo en 2022.

Puede ver las marcas que no tienen la calidad deseada en este enlace <https://www.thebureauinvestigates.com/explainers/which-brands-of-asparaginase-are-substandard>

Nombre del producto con L-asparaginasa	Fabricante/proveedor
Asginase*	Sun Pharmaceutical
Aspatero	Hetero Healthcare
Bionase	Zydus
Celginasa	Celon Laboratories
Ecaspar	Beijing SL Pharmaceutical
L-Aspase	Miracalus/Naprod Life Sciences
L-Ginase	Getwell Oncology
Lagicad	Cadila
Leuginase	Beijing SL Pharmaceutical
Leucoginase	VHB Medi Sciences
Oncoginase	Chandra Bhagat Pharma
Onconase	United Biotech
Pegapar	Virchow Biotech

"Solo hay un reducido número de empresas de la India que realmente tienen el tamaño y la capacidad para fabricar productos biológicos", dijo Dinesh Thakur, un defensor de la seguridad de medicamentos y antiguo denunciante de la industria de genéricos. "Ahí las circunstancias son completamente distintas."

No obstante, según una base de datos nacional, los 11 fabricantes indios de L-asparaginasa, que fueron investigados por el Bureau of Investigative Journalism, han recibido importantes certificaciones de garantía de calidad respaldadas por la OMS. Pese a que la OMS establece los parámetros para estos proyectos, la responsabilidad de evaluar las instalaciones y emitir la certificación recae en los gobiernos nacionales —en este caso, el ministerio de salud de la India—.

Al menos dos empresas productoras de L-asparaginasa de mala calidad afirman estar "aprobadas" o "cumpliendo" con las autoridades reguladoras occidentales, como las de EE UU y el Reino Unido.

Sin embargo, el primer proveedor, Virchow Biotech, que fabrica Pegapar, ha sido inspeccionado por la FDA. En 2015, la agencia encontró "condiciones o prácticas objetables" pero no tomó medidas regulatorias. La FDA no ha aprobado la venta de Pegapar en EE UU.

El segundo, United Biotech, que fabrica Onconase, no figura en la base de datos de fabricantes de medicamentos registrados de la FDA. La FDA rechazó una importación de la compañía en 2013, y no ha inspeccionado sus plantas de producción ni autorizado sus productos. La Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos de Salud del Reino Unido (MHRA) dijo que no ha otorgado a United Biotech ninguna certificación de buenas prácticas de fabricación. (Virchow Biotech y United Biotech no respondieron a la petición de comentarios).

La L-asparaginasa fabricada en India, investigada por el Bureau of Investigative Journalism, se vende por solo una fracción del precio de las marcas de calidad. Un oncólogo experimentado de América Latina dijo que Onconase se comercializaba por una décima parte del precio del Oncaspar. A un reportero del Bureau of Investigative Journalism, que se hacía pasar por cliente, recientemente le ofrecieron la L-asparaginasa fabricada en la India por tan solo US\$7 el vial.

Los mayoristas también proporcionaron la documentación de los fabricantes que supuestamente verificaban la calidad de sus productos. Pero ahora mismo, según Thakur, la certificación de calidad, proporcionada por los fabricantes a los países clientes, es "una hoja de papel en la que los reguladores de India dicen que el producto se elabora en condiciones de buenas prácticas de fabricación. Nadie sabe cómo lo establecen".

Él cree que el gobierno de India debe revisar y fortalecer su proceso de aprobación de medicamentos, sobre todo para los productos biológicos, para asegurar que se cumplan los estrictos estándares. "El regulador no tiene idea de lo que están haciendo, porque la forma en que debemos aprobar los biosimilares es muy diferente a la forma en que debemos aprobar los medicamentos genéricos habituales de moléculas pequeñas", dijo.

En julio, la agencia reguladora de India envió una carta a los reguladores de medicamentos de la región, instruyéndolos para que estudiaran el tema de la L-asparaginasa de mala calidad y tomaran "las medidas necesarias". El ministerio de salud y la agencia reguladora de medicamentos de la India no respondieron a la petición de comentarios, y hasta ahora, parece que no se ha hecho mucho al respecto.

Sin control de calidad

Al no haber controles adecuados antes de que se vendan los medicamentos, los gobiernos compradores tienen una mayor responsabilidad de mejorar los controles de calidad en sus países. Ed Vreeke, director ejecutivo de Quamed —una organización sin fines de lucro cuyo objetivo es mejorar el acceso a medicamentos de alta calidad— afirmó que algunos fabricantes indios se están beneficiando "al máximo" de la "falta de regulación en muchos de los países a los que exportan".

En su opinión, los organismos reguladores locales necesitan más apoyo para mejorar su capacidad de garantizar la calidad de los medicamentos, desde la concesión de licencias, hasta las pruebas de laboratorio y el seguimiento de los pacientes. Aunque muchos países analizan los lotes de medicamentos a su llegada, "la calidad de las pruebas no es buena", afirma Vreeke. "(Las empresas farmacéuticas) saben que pueden exportar lo que quieran".

El recorte de gastos puede estar llevando a los gobiernos más ricos —que podrían asegurarse marcas más caras y fiables—, a elegir alternativas de bajo coste. Desde el escándalo de la L-asparaginasa, el gobierno de Brasil ha modificado la ley para que el Ministerio de Salud pueda comprar fármacos cuya seguridad y eficacia no han sido demostradas, incluso si hay productos aprobados disponibles dentro del país. Los especialistas se han cuestionado si esta decisión obedece a otro motivo que no sea la reducción de costes. (El ministerio de salud brasileño no respondió a una petición de comentarios).

Pero el elevado precio de los productos de mejor calidad los pone fuera del alcance de la mayoría del resto del mundo. "En mis sueños, administraría a todos los niños L-asparaginasa pegilada (modificada)", declaró el profesor Simon Bailey, oncólogo infantil que ha prestado asesoramiento para el tratamiento de pacientes en África Oriental. En una ocasión, al equipo se le advirtió sobre los posibles defectos en su L-asparaginasa.

Tras sopesar los riesgos, dejaron de administrar el fármaco a sus pacientes y lo sustituyeron por otra quimioterapia. "No es lo ideal", afirma Bailey. Pero la L-asparaginasa de mejor calidad no era una opción. "Simplemente no es asequible".

Ninguno de los principales fabricantes de la L-asparaginasa de buena calidad ofrece programas para ayudar a los gobiernos más pobres a costear sus productos. Servier, que fabrica Oncaspar, no respondió a una petición de comentarios. Volker Bahr, director de asuntos políticos internacionales de Medac —fabricante de Spectrila— declaró al Bureau of Investigative Journalism, que aunque la empresa desea abastecer a más países y está "trabajando activamente" para ampliar su capacidad de fabricación, en la actualidad no puede satisfacer la demanda mundial.

Dada la naturaleza mundial de la crisis y el hecho de que la OMS clasifica a la L-asparaginasa como esencial, algunos han sugerido que la organización debería hacer más para impulsar el acceso a la L-asparaginasa de buena calidad.

La OMS cuenta con un sistema mundial de monitoreo de medicamentos falsos y de calidad inferior, y presta apoyo técnico en situaciones de emergencia. Sin embargo, aunque puede emitir alertas relacionadas con productos médicos, no tiene potestad para amonestar a los países que exportan medicamentos de mala calidad ni para clausurar a los fabricantes.

"La OMS es una organización tanto política como de salud", dijo Dinesh Thakur. "No quieren reemplazar el rol de cada país".

La OMS confía en que los países informen los incidentes a su sistema de monitoreo, y algunos están más dispuestos a hacerlo que otros. Thakur sugirió que los casos notificados en India eran solo la punta del iceberg. "Si el país no lo notifica adecuadamente, la OMS puede hacer muy poco".

Rutendo Kuwana, director del equipo de medicamentos falsificados y de calidad inferior de la OMS, dijo al Bureau of Investigative Journalism que no tenían ningún registro de productos de L-asparaginasa falsificados o de calidad inferior. Aunque el equipo estaba al corriente de los "informes anecdóticos" y publicaciones científicas en los que se expresaba preocupación respecto a algunos productos, "no se disponía de información definitiva sobre el producto, para un posible seguimiento con las autoridades competentes". Kuwana dijo que los organismos reguladores de los países tenían la responsabilidad de investigar desde un inicio los informes sobre medicamentos de calidad inferior, mientras que la OMS ofrecería su apoyo "a petición".

En Brasil, el Dr. Pedro de Campos-Lima, colega de Silvia Brandalise, afirmó que el escándalo de la L-asparaginasa en su país muestra la "fragilidad de nuestro sistema en estos momentos". Pero si los gobiernos y los organismos de salud mundiales trabajan juntos, afirmó, "todavía estamos a tiempo de detener una situación aún más catastrófica".

Se cree que aproximadamente el 10% de los medicamentos vendidos en países de ingresos bajos y medios son falsos o de calidad inferior, con terribles consecuencias. En octubre, las muertes de casi 70 niños en Gambia estuvieron relacionadas con un jarabe para la tos fabricado en la India. El mes pasado, 18 niños murieron en Uzbekistán tras tomar otro jarabe para la tos hecho en India. Solucionar los problemas sistémicos que han permitido la propagación de la L-asparaginasa de mala calidad podría ayudar a muchos más pacientes, no solo a los que están en las salas oncológicas pediátricas.

De cara al futuro

Frenar la marea de L-asparaginasa de mala calidad exigirá cooperación mundial, dinero y fuerza de voluntad. Aunque las soluciones a largo plazo parezcan inalcanzables, ya se están tomando algunas medidas para ayudar a los niños que necesitan el medicamento.

En diciembre de 2021, la OMS y el St Jude Children's Research Hospital (Hospital de Investigación pediátrica St Jude)

anunciaron sus planes para mejorar el suministro mundial de medicamentos de calidad para tratar el cáncer infantil —con la L-asparaginasa como prioridad—. Una nueva plataforma actuará como cliente en nombre de los países de ingresos bajos y medios, ofreciendo a los fabricantes de calidad una demanda confiable. A su vez, ellos podrán estar más dispuestos a ofrecer precios competitivos para pedidos al por mayor. El resultado debería beneficiar a todos.

La plataforma ha conseguido US\$200 millones para los próximos cinco años y espera enviar medicamentos a los 12 primeros países esta primavera. St Jude predice que unos 120.000 niños podrían beneficiarse a finales de 2027. "La solución realmente está reestructurando por completo la dinámica del mercado en torno al cáncer infantil", ha dicho André Ilbawi, responsable técnico de la OMS para el control del cáncer. "Esta es una oportunidad única en la vida".

Para quienes siguen confiando en marcas no probadas, una solución a corto plazo podría ser evaluar la L-asparaginasa cuando los pacientes están siendo tratados con ella en los hospitales. En Brasil, la profesora y oncóloga Mariana Bohns Michalowski ha desarrollado una forma sencilla y barata de utilizar la sangre de los pacientes para comprobar si la L-asparaginasa funciona bien o no. Hasta ahora, su equipo ha capacitado a investigadores de ocho centros de Brasil y uno de Colombia.

En la India, Vaskar Saha está trabajando con los tres fabricantes que respondieron a su investigación para ayudarles a mejorar sus productos de L-asparaginasa. Espera que la colaboración sirva de incentivo a los fabricantes indios para crear una L-asparaginasa asequible que esté a la altura de las marcas de buena calidad. "Podemos señalar con el dedo a la industria", dice, "pero, aunque nosotros encontremos la solución, son ellos los que van a ofrecerla".

La solución más rápida a la crisis podría ser convencer a los fabricantes de calidad de que bajen sus precios, al menos para los países que no pueden pagarlos. Aunque esto pueda parecer imposible, un destacado oncólogo dijo que había argumentado, tanto con Servier como con Medac, que vender sus productos a un precio que solo podían pagar los países ricos limitaba sus beneficios. "Les dije que si bajaban los precios a la mitad y vendían al resto del mundo, podían ganar la misma cantidad de dinero, o incluso más". Pero las empresas se negaron. (Servier no respondió a la petición de comentarios. Un representante de Medac dijo que la empresa se negaba a hablar sobre los precios de sus medicamentos).

Por ahora, los médicos tendrán que seguir utilizando lo que encuentren, y los padres y sus hijos seguirán sufriendo las consecuencias.

Hace unos meses, en el exterior de una pequeña casa en las colinas del sur de Brasil, Emily sostenía en brazos a su hija. Isadora había sobrevivido. Tras recibir ocho dosis de Leuginasa y reaccionar de forma negativa, los médicos habían conseguido cambiarla a un producto de buena calidad. Logró terminar el tratamiento la primavera pasada.

"Ayer fuimos al hospital", dijo Emily. "Todos los resultados de sus pruebas salieron bien". Hace poco, Isadora le dijo a sus profesores que cuando fuera grande sería oncóloga.

A unos 10.000 kilómetros de distancia, en Barcelona, un grupo de especialistas en cáncer infantil se reunió para celebrar su conferencia anual. La primera mañana escucharon los datos recopilados por el profesor Federico Antillón, oncólogo guatemalteco. La investigación detallaba las tasas de supervivencia de los niños en su hospital que habían recibido tres tratamientos diferentes: con una marca de L-asparaginasa de calidad, con una L-asparaginasa de la India o sin L-asparaginasa en absoluto.

Los resultados fueron contundentes. En los niños clasificados como de riesgo "alto" o "medio", las tasas de supervivencia de los que recibieron L-asparaginasa de la India fueron tan bajas como las de los que no recibieron L-asparaginasa.

El informe de Antillón tiene algunas limitaciones. Solo incluye un reducido número de niños, y sus conclusiones aún no han sido revisadas por expertos ni han sido publicadas.

Pero para el profesor Ronald Barr, veterano especialista en cáncer infantil, que presentó los hallazgos de Antillón, se trataba "simplemente de otro ejemplo" de lo vital que era una L-asparaginasa de buena calidad para la supervivencia de los niños. "Todo el sistema, con todas sus complejidades, le ha fallado a estas familias", aseveró.

No muy lejos del auditorio donde había hablado Barr, se estaba reuniendo un grupo de ansiosos vendedores. Trabajaban para una empresa farmacéutica colombiana y estaban en Barcelona para vender L-asparaginasa. Con un fluido parloteo de ventas y brillantes folletos, los representantes explicaron cómo podían suministrar L-asparaginasa original, modificada o de Erwinia. Dijeron que sus productos se comercializaban en países como Argentina, Brasil, Colombia, México y Perú, aunque esperaban expandirse.

Dada la turbulenta historia de este crucial medicamento, uno esperaría que estuvieran ansiosos por compartir pruebas de que sus productos eran seguros y eficaces. La empresa había entregado a los organizadores de la conferencia documentos que demostraban que sus medicamentos habían sido autorizados para su importación en Colombia, y que sus productos de L-asparaginasa se fabricaban en India y China. Pero un vistazo más detenido de los documentos reveló que uno de ellos había sido fabricado por la mismísima Beijing SL Pharmaceutical, la misma empresa que fabricaba la Leuginasa brasileña.

El Bureau of Investigative Journalism pidió a la empresa colombiana que presentara pruebas de que su producto funcionaba y era seguro. Su respuesta fue una carta en la que amenazaban con iniciar procedimientos legales si publicábamos esta historia.

hidroxietil-almidón. **Sanidad retira estos tres conocidos medicamentos de las farmacias**

Daniela Londoño

Ideal, 13 de enero 2023

<https://www.ideal.es/sociedad/alerta-sanitaria-tres-medicamentos-retirados-mercado-20230128090521-nt.html>

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios acaba de retirar tres medicamentos compuestos de hidroxietil-almidón

La retirada de un medicamento recomendado para la bronquiolitis y la otitis no es la única alerta sanitaria emitida por el Gobierno. El pasado 15 de diciembre se implementó la normativa definida por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), relativa a la prohibición de la venta de medicamentos con hidroxietil-almidón. La directiva fue puesta en marcha al considerar que los fármacos con este compuesto no son seguros para los usuarios debido a los efectos secundarios. Al parecer, pueden generar altos riesgos para la salud en términos de insuficiencia renal o incluso mortalidad en algunos pacientes.

En concreto, los fármacos sacados del mercado son comercializados con los nombres de Ishohes, Volutyte y Voluven. Estos medicamentos sirven como expansores plasmáticos coloidales, autorizados para el tratamiento de la hipovolemia. Esto es, una enfermedad de emergencia en la que la pérdida rápida de sangre u otro líquido, pone en riesgo el

corazón. Haciendo que éste sea incapaz de bombear la suficiente cantidad de sangre al cuerpo.

Es de aclarar que, ya en el prospecto de uso de estos medicamentos se adelantaba sobre evitar su aplicación en pacientes con ciertas características. Por ejemplo, personas con sepsis, en estado crítico o quemados. De hacerlo en estos pacientes, se recomendaba hacerlo sólo por 24 horas y vigilando la función renal. También se anunciaba que sólo debía usarse en el tratamiento con cristaloides para reponer líquidos del cuerpo perdidos.

De hecho, dadas todas estas restricciones en su uso, los medicamentos compuestos por hidroxietil-almidón ya habían causado controversia en 2013 ya que aparecieron reportes sobre casos de insuficiencia renal y mayor mortalidad en algunos pacientes. En consecuencia, se prohibió su uso en ciertos grupos de riesgo. No obstante, y en vista de lo anterior y de los riesgos latentes en su uso. El Comité Europeo de Farmacovigilancia (PRAC) tras examinar los usos del medicamento, estableció suspender su comercialización. Esta medida fue la que entró en vigor en España el pasado 15 de diciembre, de ahí que todos los lotes del medicamento deban ser devueltos a las farmacias ahora.

El comisionado de la FDA y la directora científica anuncian la decisión de retirar la aprobación de Makena

FDA, 6 de abril de 2023

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/el-comisionado-de-la-fda-y-la-directora-cientifica-anuncian-la-decision-de-retirar-la-aprobacion-de>

Hoy, la FDA anunció la decisión final de retirar la aprobación de Makena, un medicamento que había sido aprobado bajo la vía de aprobación acelerada. Este medicamento fue aprobado para reducir el riesgo de parto prematuro en mujeres embarazadas con antecedentes de parto prematuro espontáneo. La decisión fue emitida conjuntamente por el comisionado y la directora científica de la FDA. A partir de hoy, Makena y sus genéricos ya no cuentan con dicha aprobación y no pueden distribuirse de forma legal en el comercio interestatal.

"Resulta trágico que las investigaciones científicas y las comunidades médicas aún no hayan encontrado un tratamiento que demuestre ser eficaz para prevenir el parto prematuro y mejorar los resultados neonatales, particularmente en vista del hecho de que esta grave afección tiene un impacto desigual en las comunidades de color, especialmente en las mujeres negras, —dijo el comisionado de la FDA, el doctor Robert M. Califf—. Sin embargo, fundamentalmente, el referente de la aprobación de un medicamento por parte de la FDA es una evaluación favorable de riesgo-beneficio; sin esa evaluación favorable, el medicamento no debería tener el estado de aprobación por la FDA."

La FDA aprobó Makena bajo la vía de aprobación acelerada en 2011 con base en la determinación de que el patrocinador había demostrado un efecto del medicamento en una variable clínica intermedia que representaba la probabilidad razonable de un beneficio clínico. La aprobación de la agencia incluía el requisito de que el patrocinador realizara un estudio de confirmación posterior a la comercialización. El estudio de confirmación resultante no verificó el beneficio clínico y el Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos (CDER, por sus siglas en inglés) de la FDA propuso retirar la aprobación del medicamento en 2020. El patrocinador solicitó una audiencia, que se llevó a cabo en octubre de 2022.

Después de la audiencia, el comisionado y la directora científica de la FDA revisaron el registro de este asunto, incluidas las presentaciones del CDER y el patrocinador Covis Pharma, los comentarios públicos al expediente, la transcripción de la audiencia y el informe del presidente. Con base en esa revisión,

decidieron retirar la aprobación de Makena y las versiones genéricas de dicho medicamento.

La decisión emitida hoy por el comisionado y la científica jefa de la FDA describe su fundamento y también reconoce la necesidad crucial de desarrollar tratamientos para reducir los riesgos graves asociados con el parto prematuro.

"Reconocemos desde el principio los graves problemas relacionados con el parto prematuro con respecto a la salud materna y neonatal y la contribución de las fuerzas institucionales que han provocado disparidades en la salud, incluido el parto prematuro, entre las mujeres negras, —afirmó la directora científica de la FDA, la doctora Namandjé Bumpus—. Nada de lo que se indica en el dictamen de hoy tiene la intención de minimizar estas preocupaciones; al contrario, nuestra esperanza es que esta decisión ayude a impulsar más investigaciones."

Si bien se han retirado las aprobaciones de Makena y sus genéricos, la agencia reconoce que existe un suministro de producto que ya se ha distribuido. Los pacientes que tengan preguntas deben consultar con su proveedor de atención médica. Se han retirado las aprobaciones de estos medicamentos porque ya no se ha demostrado que sean eficaces y los beneficios no superan los riesgos para la indicación para la que fueron aprobados. Para obtener información adicional, consulte Información de Makena en FDA.gov.

Nota de Salud y Fármacos. Zachary Brennan explicó en Endpoints [1] que el comité asesor de la FDA para temas relacionados con obstetricia, reproducción y urología votó 14 contra 1 a favor de retirar a Makena del mercado, y posteriormente Covis escribió una carta a la FDA diciendo que aceptaban su dictamen y retiraban voluntariamente este producto del mercado.

1. Zachary Brennan. Makena saga nears an end as Covis requests to pull controversial preterm birth drug. Endpoints, 7 de marzo de 2023 <https://endpts.com/makena-saga-nears-an-end-as-covis-requests-to-pull-controversial-preterm-birth-drug/>

Octralin. Llaman a médicos a no suministrar ni recetar Octralin para pacientes trasplantados

UNOTV, 14 de febrero de 2023

<https://www.unotv.com/nacional/cofepris-llama-a-no-suministrar-ni-recetar-octralin-para-pacientes-con-trasplante-de-higado-rinon-y-o-corazon/>

La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris) instruyó a profesionales de la salud no suministrar ni prescribir el medicamento Octralin, suministrado a pacientes con trasplantes de hígado, riñón y/o corazón para prevenir el rechazo del órgano.

Medicamento con 56 reportes ante Cofepris

De acuerdo con la dependencia federal, este inmunosupresor de Laboratorios Raam de Sahuayo cuenta ante la Cofepris con 56

reportes en los que se señala una baja concentración de tacrolimus en sangre, indicando su ineficacia terapéutica.

No suministrar ni prescribir el medicamento Octralin, agregó la Comisión, es una medida preventiva ante las notificaciones recibidas a través del sistema de farmacovigilancia.

“Ante estos riesgos a la salud de pacientes trasplantados, esta autoridad sanitaria, en estricto apego a los artículos 397, 404

fracciones X, XII y XIII y 414 de la Ley General de Salud, ordena a profesionales de la salud a no continuar con el uso ni recetar más el Octralin en sus dos presentaciones de 1.0 mg y 5.0 mg, hasta en tanto esta autoridad sanitaria concluya la investigación”.

Acudir con médico en caso de estar bajo tratamiento con Octralin

Asimismo, recomendó a los pacientes, en caso de estar bajo tratamiento con tacrolimus de Laboratorios Raam de Sahuayo, acudir con su médico para buscar alternativas terapéuticas que no pongan en riesgo su salud.

Un nuevo estudio respalda nuestra clasificación de "No usar" para la rosuvastatina

(New Study Supports Our “Do Not Use” Designation for Rosuvastatin)

Worst Pills, Best Pills. febrero de 2023

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos 2023; 26 (2)*

Tags: Crestor, Ezallor Sprinkle, proteinuria, hipolipemiante, reducir el colesterol

La rosuvastatina (Crestor, Ezallor Sprinkle) es una estatina reductora del colesterol aprobada por la FDA en 2003 [1]. Ese mismo año, el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen designó a esta estatina como un medicamento con la clasificación de "No usar" inmediatamente después de su aprobación [2] y en 2004 solicitó a la FDA [3] que la retirara del mercado debido a los graves problemas de seguridad que se exponen a continuación.

Un nuevo estudio publicado en septiembre de 2022 demostró que los pacientes que tomaban rosuvastatina tenían un mayor riesgo de proteinuria (niveles anormales de proteínas en la orina) y hematuria (sangre en la orina) que los que tomaban otra estatina: la atorvastatina (Lipitor) [4]. Estos riesgos eran aún más elevados en los pacientes que tomaban dosis altas del fármaco o que ya padecían daños renales graves.

Motivos por los que se designó como "No usar"

La rosuvastatina es uno de los siete medicamentos de la familia de las estatinas que reducen el colesterol, incluyendo a la atorvastatina, la fluvastatina (Lescol XL), la lovastatina (Altoprev), la pitavastatina (Livalo, Zypitamg), la pravastatina (solo disponible en genérico) y la simvastatina (Folipid, Zocor)—, las cuales están aprobadas para usarse junto con una dieta y un programa de ejercicio para reducir el colesterol. De todas ellas, solo la rosuvastatina y la atorvastatina están clasificadas por el Colegio Estadounidense de Cardiología y la Asociación Estadounidense del Corazón como estatinas de alta intensidad (cuando se utilizan a dosis altas) [5].

Sin embargo, cuando se aprobó la rosuvastatina, los datos disponibles demostraron que, a diferencia de otras estatinas, no propiciaba una disminución en las consecuencias cardiovasculares graves del colesterol alto —como un ataque cardíaco o un derrame cerebral— en los pacientes que la tomaban. Se demostró también que la rosuvastatina aumentaba el riesgo de proteinuria y hematuria, las cuales pueden ser signos de alerta de agravamiento de una lesión o insuficiencia renal [6, 7, 8].

Además, el personal médico deberá notificar reacciones adversas y malestares tras el suministro de Octralin a través del correo electrónico: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx o bien a través del siguiente enlace: primaryreporting.who-umc.org/MX

Asimismo, la Cofepris solicita el apoyo a farmacias y distribuidores para que, en caso de contar con el producto antes citado en almacén, sea inmovilizarlo hasta que esta autoridad sanitaria determine lo conducente.

Además, aunque todas las estatinas pueden causar rabdomiólisis —una enfermedad que destruye los músculos y que puede provocar insuficiencia renal súbita y la muerte—, los pacientes que toman rosuvastatina tienen un mayor riesgo de sufrir este grave efecto adverso. Es importante destacar que la rosuvastatina fue también la única estatina que causó esta peligrosa afección en los ensayos clínicos previos a su aprobación [9, 10]. Debido a estos hallazgos, designamos al fármaco con la clasificación de “No usar” poco después de su aprobación [11].

Como era de esperar, pocos meses después de que la FDA aprobara la rosuvastatina, se notificaron a la agencia múltiples casos adicionales de lesiones musculares e insuficiencia renal potencialmente mortales. En 2004, estos informes llevaron al Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen a solicitar a la FDA que prohibiera el fármaco [12]. La FDA denegó tal petición en 2005.

Un estudio de 2022 confirma el aumento de los riesgos relacionados de seguridad

Desde la aprobación de la rosuvastatina, se confirmaron las preocupaciones sobre los altos riesgos de este medicamento en comparación con otras estatinas, aunque solo en pequeños estudios o casos clínicos [13]. Ahora, un amplio estudio observacional, publicado en la revista médica *Journal of the American Society of Nephrology*, confirma un aumento de riesgos asociados a la rosuvastatina, en comparación con la otra estatina de alta intensidad disponible, la atorvastatina [14].

En este nuevo estudio, los investigadores analizaron los registros electrónicos de salud anonimizados de más de 80 millones de pacientes de 40 organizaciones de atención médica de todo EE UU, e identificaron a 152.101 pacientes que habían comenzado a tomar rosuvastatina, entre 2011 y 2019, y a 795.799 que comenzaron a tomar atorvastatina durante el mismo período.

Para que un paciente fuera incluido en el estudio, su historial médico tenía que demostrar que no había tomado ninguna estatina en el año previo a iniciar el tratamiento con rosuvastatina o atorvastatina. Adicionalmente, el paciente no debía tener antecedentes de sangre o proteínas en la orina ni tener insuficiencia renal para la que estuviera recibiendo terapia de sustitución renal (diálisis o trasplante de riñón). También se

excluyó a los pacientes con antecedentes de rabdomiólisis. Los pacientes de ambos grupos tenían 18 años, o más, presentaban factores de riesgo cardiovascular comparables y eran similares en cuanto a grupo demográfico y uso concomitante de otros medicamentos.

Aunque los beneficios cardiovasculares para los pacientes que tomaron cualquiera de las dos estatinas fueron similares, los pacientes que tomaron rosuvastatina tuvieron un riesgo ligeramente mayor de desarrollar hematuria, proteinuria e insuficiencia renal con terapia de sustitución. Por ejemplo, el 3,4% de los pacientes que tomaron rosuvastatina presentaron sangre en la orina, frente al 2,8% de los pacientes que tomaron atorvastatina. Esto representó un riesgo relativo de hematuria un 8% superior en los pacientes que tomaron rosuvastatina. En particular, la tasa de incidencia de hematuria en los pacientes con insuficiencia renal grave, que tomaron rosuvastatina, fue casi tres veces superior a la de los pacientes con insuficiencia renal leve que tomaron esa misma estatina.

Los pacientes que tomaron rosuvastatina también tuvieron más probabilidades de presentar proteínas en la orina (1,2%), que los que tomaron atorvastatina (0,9%), lo que supone un aumento del riesgo relativo del 17%. Los pacientes con enfermedad renal grave que tomaron rosuvastatina también tuvieron un riesgo aproximadamente nueve veces mayor de desarrollar proteinuria, que los que tenían enfermedad renal leve y tomaban ese mismo fármaco.

Otro hallazgo importante de este estudio fue que la mayoría de los pacientes con insuficiencia renal grave iniciaron su tratamiento con estatinas con una dosis diaria de rosuvastatina superior a la recomendada. Aunque este medicamento está disponible en dosis diarias de 5, 10, 20 y 40 miligramos (mg), en este grupo de pacientes la etiqueta del medicamento recomienda una dosis inicial de 5 mg y un máximo de 10 mg diarios. Sin embargo, el 80% de los pacientes con insuficiencia renal grave incluidos en este estudio, iniciaron su tratamiento con una dosis superior a la recomendada, y el 44% superó el máximo recomendado de 10 mg diarios [15]. El 14% de estos pacientes incluso iniciaron su tratamiento con la dosis más alta disponible de 40 mg diarios. Este hallazgo es especialmente preocupante, ya que las dosis más altas de este medicamento aumentan el riesgo de que los pacientes sufran efectos adversos.

Aunque ya se había comprobado el peligro de desarrollar daño muscular al tomar dosis elevadas de rosuvastatina, este estudio confirmó que las dosis altas de esta estatina también aumentan los riesgos de que el paciente tenga hematuria, proteinuria e insuficiencia renal con terapia de sustitución.

Qué hacer

A menos que ya padezca una enfermedad cardiovascular, solo tome estatina para prevenir ataques cardíacos y derrames cerebrales —si la dieta y el ejercicio por sí solos no han conseguido reducir su colesterol al nivel deseado—. Incluso si necesita tratamiento con una estatina, no tome rosuvastatina, porque esta acarrea un mayor riesgo de daño muscular y problemas renales que otras estatinas.

Tenga en cuenta también que algunos medicamentos pueden interactuar con las estatinas, así que asegúrese de mencionarle a su médico todos los demás medicamentos que esté tomando para evaluar el riesgo de interacciones farmacológicas potencialmente importantes. Es posible que necesite una dosis más baja, o que su médico le aconseje que suspenda la estatina que está tomando o el medicamento con el que interactúa.

Independientemente de la estatina que esté tomando, notifique inmediatamente a su médico si experimenta dolor o debilidad muscular, o si nota un oscurecimiento en su orina.

Referencias

1. AstraZeneca. Label: rosuvastatin (CRESTOR). September 2020. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/021366s0421bl.pdf. Accessed December 7, 2022.
2. Do Not Use! Rosuvastatin (Crestor) - A new but more dangerous cholesterol lowering 'statin' drug. *Worst Pills, Best Pills News*. October 2003. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/248>. Accessed December 7, 2022.
3. Public Citizen. Petition to ban cholesterol-lowering drug rosuvastatin (Crestor). March 4, 2004. <https://www.citizen.org/article/petition-to-ban-cholesterol-lowering-drug-rosuvastatin-crestor/>. Accessed December 7, 2022.
4. Shin JJ, Fine DM, Sang Y, et al. Association of rosuvastatin use with risk of hematuria and proteinuria. *J Am Soc Nephrol*. 2022;33(9):1767-1777.
5. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139(25):e1082–e1143.
6. Do Not Use! Rosuvastatin (Crestor) - A new but more dangerous cholesterol lowering 'statin' drug. *Worst Pills, Best Pills News*. October 2003. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/248>. Accessed December 7, 2022.
7. Wolfe S. Dangers of rosuvastatin identified before and after FDA approval. *Lancet*. 2004;363(9427):2189-2190.
8. Wolfe S. Rosuvastatin: winner in the statin wars, patients' health notwithstanding. *BMJ*. 2015 Mar 17;350:h1388.
9. Muscle damage from interactions between statins and other commonly prescribed drugs. *Worst Pills, Best Pills News*. July 2009. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/649>. Accessed December 7, 2022.
10. Do Not Use! Rosuvastatin (Crestor) - A new but more dangerous cholesterol lowering "statin" drug. *Worst Pills, Best Pills News*. October 2003. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/248>. Accessed December 7, 2022.
11. *Ibid*.
12. Public Citizen. Petition to ban cholesterol-lowering drug rosuvastatin (Crestor). March 4, 2004. <https://www.citizen.org/article/petition-to-ban-cholesterol-lowering-drug-rosuvastatin-crestor/>. Accessed December 7, 2022.
13. Alsheikh-Ali AA, Ambrose MS, Kuvin JT, Karas RH. The safety of rosuvastatin as used in common clinical practice: a postmarketing analysis. *Circulation*. 2005;111(23):3051-3057.
14. Shin JJ, Fine DM, Sang Y, et al. Association of rosuvastatin use with risk of hematuria and proteinuria. *J Am Soc Nephrol*. 2022;33(9):1767-1777.
15. AstraZeneca. Label: rosuvastatin (CRESTOR). September 2020. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/021366s0421bl.pdf. Accessed December 7, 2022.

Solicitudes y Cambios al Etiquetado/Ficha Técnica

Se actualiza la etiqueta del aducanumab para incluir los riesgos de hemorragia cerebral

(Aducanumab's Label Updated to Include Risks on Brain Bleeding)

Marco Meglio

Neurology Live, 15 de febrero de 2023

<https://www.neurologylive.com/view/aducanumab-label-updated-include-risks-brain-bleeding-amyloid-related-imaging-abnormalities>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos* 2023; 26 (2)

Tags: Alzheimer, tratamiento del Alzheimer, Adulhem, hemorragia cerebral, ARIA, EMERGE, ENGAGE, tratamiento antiinflamatorio

La reciente actualización de la etiqueta/ficha técnica advierte a los pacientes que reciben aducanumab sobre los posibles riesgos de hemorragia cerebral, que puede ser grave y potencialmente mortal.

La FDA ha actualizado la información de seguridad del etiquetado/ficha técnica del aducanumab (Aduhelm; Biogen), un tratamiento antiinflamatorio aprobado para el tratamiento precoz de la enfermedad de Alzheimer, con el fin de caracterizar mejor el riesgo de posibles hemorragias cerebrales durante el tratamiento [1].

La versión actualizada, aprobada por el Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos (CDER) de la FDA, citaba casos de hemorragia intracerebral de más de 1 cm de diámetro en pacientes tratados con aducanumab, y señalaba que el uso de medicamentos antiinflamatorios o trombolíticos durante el tratamiento puede aumentar el riesgo de hemorragia cerebral.

El aducanumab obtuvo la aprobación de la FDA en junio de 2021 en base a los resultados de dos ensayos de fase 3 -EMERGE (NCT02484547) y ENGAGE (NCT02477800)-, uno de los cuales alcanzó su objetivo primario y el otro no. Además de que se ha cuestionado su eficacia, el acontecimiento adverso (EA) más frecuente observado en estos estudios fue el edema ARIA, que se produjo en tasas del 25,7% y el 25,4% en los grupos tratados con dosis bajas en EMERGE y ENGAGE, respectivamente, y en tasas del 34,0% y el 35,5% en los grupos que recibieron dosis altas en EMERGE y ENGAGE, respectivamente. Comparativamente, el grupo placebo experimentó tasas respectivas de ARIA-E de 2,2% y 3% en EMERGE y ENGAGE [2,3].

Aunque puede producirse ARIA en cualquier paciente tratado con aducanumab, la etiqueta informa a los pacientes de que existe un mayor riesgo entre los pacientes con homocigotos de la apolipoproteína (APOE) e4, y afirma que hay pruebas disponibles para determinar el genotipo APOE e4. Además, la información actualizada para asesorar al paciente animaba a que los pacientes participaran en la Red de Tratamiento y Diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer (*Alzheimer's Network for Treatment and Diagnostics* ALZ-NET), un registro voluntario de pacientes inscritos por el proveedor que recoge información sobre tratamientos para la enfermedad de Alzheimer, incluyendo el aducanumab [1].

En la sección de la guía del medicamento donde se han hecho los cambios, la FDA señaló que la mayoría de las personas con inflamación cerebral tipo ARIA no presentan síntomas; sin embargo, algunas pueden experimentar dolor de cabeza, náuseas, confusión, dificultad para caminar, mareos, cambios en la visión y convulsiones. "Indique a los pacientes que avisen a su proveedor de atención médica si se presentan estos síntomas", dice la etiqueta/ficha técnica. Normalmente se realizan resonancias magnéticas antes y durante el tratamiento con aducanumab para comprobar si hay ARIA.

Esta es la segunda vez que se introducen cambios en la etiqueta/ficha técnica sobre la seguridad del aducanumab, las primeras corresponden a abril de 2022. Las primeras revisiones reconocieron formalmente que las convulsiones podrían ser un posible efecto adverso [4].

Dado que fue aprobado por la vía de aprobación acelerada, Biogen está obligada a realizar estudios de fase 4 para confirmar la eficacia del aducanumab. En junio de 2022, la empresa inició su ensayo de fase 4 ENVISION (NCT05310071), en el que participan 1.500 personas con enfermedad de Alzheimer temprana que serán evaluadas durante un período de tratamiento de 18 meses. Una extensión a largo plazo durará hasta 4 años, y los resultados se esperan para 2026 [5].

Referencias

1. Drug Safety-related Labeling Changes: Aduhelm. FDA. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=2616#>. Updated February 8, 2023. Accessed February 15, 2023.
2. Biogen plans regulatory filing for aducanumab in Alzheimer's Disease based on new analysis of larger dataset from phase 3 studies. News release. Biogen and Eisai. October 22, 2019. Accessed February 15, 2023. <https://www.biospace.com/article/releases/biogen-plans-regulatory-filing-for-aducanumab-in-alzheimer-s-disease-based-on-new-analysis-of-larger-dataset-from-phase-3-studies>
3. Budd Haeberlein S, von Hehn C, Tian Y, et al. EMERGE and ENGAGE topline results: two phase 3 studies to evaluate aducanumab in patients with early Alzheimer's disease. Presented at: 12th Annual CTAD Meeting; December 4-7, 2019; San Diego, CA.
4. Drug Safety-related Labeling Changes: Aduhelm. FDA. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=2616>
5. Biogen Submits Final Protocol for ADUHELM® (aducanumab-avwa) Phase 4 ENVISION Trial to FDA. News release. Biogen. March 30, 2022. Accessed February 15, 2023. <https://www.biospace.com/article/releases/biogen-submits-final-protocol-for-aduhelm-aducanumab-avwa-phase-4-envision-trial-to-fda/>

Un medicamento no aprobado a base de fosfato potásico pone a los lactantes en riesgo de toxicidad por aluminio*(Infants at Risk for Aluminum Toxicity with Unapproved Potassium Phosphates Drug Product)*

FDA, 9 de febrero de 2023

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/infants-risk-aluminum-toxicity-unapproved-potassium-phosphates-drug-product>Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos* 2023; 26 (2)**Tags: Hospira, fosfato de potasio, administración pediátrica de fosfato de potasio, nutrición parenteral, Fresenius Kabi, CMP Development, osteomalacia, colestasis**

La FDA está advirtiendo a los profesionales de la salud y a las farmacias que eviten el uso del fármaco no aprobado a base de fosfatos de potasio de Hospira en pacientes pediátricos, porque la exposición al aluminio de este producto no es segura para esta población.

Este producto por sí solo puede producir exposiciones diarias de aluminio de hasta el doble del límite que recomienda la FDA para la nutrición parenteral, y se espera que los otros componentes de la nutrición parenteral también expongan al aluminio.

La FDA recomienda a los profesionales de la salud que utilicen un producto inyectable de fosfato potásico aprobado por la FDA, con un nivel de contenido de aluminio considerado aceptable para cada paciente, en función de la edad, el peso y la dosis de fósforo recomendada.

- La FDA considera que el producto de Fresenius Kabi es apropiado para pacientes de todas las edades.
- La FDA considera que el producto de CMP Development es apropiado para pacientes pediátricos mayores de 12 años que pesen al menos 40 kg y para los adultos que pesen al menos 45 kg.

Estos productos aprobados por la FDA incluyen instrucciones detalladas de dosificación para su preparación y administración, con el fin de minimizar el riesgo de toxicidad por aluminio.

Las inyecciones de fosfato potásico son sustitutos del fósforo que se utilizan como fuente de fósforo en los fluidos intravenosos para corregir la hipofosfatemia y para la nutrición parenteral de pacientes adultos y pediátricos. Los pacientes con tratamientos prolongados de nutrición parenteral corren un mayor riesgo de exposición a niveles tóxicos de aluminio. La exposición a niveles tóxicos de aluminio puede provocar ablandamiento de los huesos (osteomalacia), reducción de la mineralización ósea, disfunción neurológica, anemia hipocrómica microcítica y reducción o detención del flujo biliar (colestasis).

En diciembre de 2022, la FDA publicó un borrador de guía para la industria [1] que aclara los factores clave para determinar el límite apropiado de aluminio en un envase de pequeño volumen de medicamento parenteral o a granel para la venta farmacia de los productos aprobados para usar en la nutrición parenteral. La guía de la FDA incluye la recomendación de que la exposición total al aluminio en la nutrición parenteral no debe exceder los 5 mcg/kg/día.

La FDA ha solicitado que el fabricante del producto no aprobado revise su etiquetado/ficha técnica para reflejar que no se recomienda el uso del producto en pacientes pediátricos debido al riesgo de toxicidad por aluminio. Más información sobre los medicamentos comercializados no aprobados en la página de medicamentos no aprobados de la FDA.

Referencia

1. <https://www.fda.gov/media/163799/download>

Reacciones Adversas

Prevalencia mundial del síndrome de Stevens-Johnson y de la necrólisis epidérmica tóxica asociada a antibióticos: Una revisión sistemática y un metaanálisis. (*Worldwide Prevalence of Antibiotic-Associated Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Systematic Review and Meta-analysis*).

Lee EY, Knox C, Phillips EJ.

JAMA Dermatol. 15 de febrero de 2023. doi:10.1001/jamadermatol.2022.6378<https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/article-abstract/2801093>Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos* 2023; 26 (2)**Tags: efectos adversos de los antibióticos, Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, sulfonamidas****Puntos clave**

Pregunta ¿Cuál es la prevalencia, a nivel mundial, de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (SSJ/NET) asociada al consumo de antibióticos?

Hallazgos En este metaanálisis de 38 estudios que incluyeron a 2.917 pacientes, la proporción de antibióticos asociados a SSS/NET en todo el mundo fue del 28%. Entre los SSJ/NET

asociados a antibióticos, la clase de las sulfonamidas estuvo presente en el 32% de los casos, seguida de las penicilinas (22%), las cefalosporinas (11%), las fluoroquinolonas (4%) y los macrólidos (2%).

Significado. A nivel mundial, los antibióticos acarrear un riesgo importante de SSJ/NET, y los antibióticos sulfonamídicos siguen siendo los que se asocian con mayor frecuencia, lo que subraya la importancia de usar los antibióticos adecuadamente y de limitar la clase de las sulfonamidas únicamente a las indicaciones y duraciones terapéuticas específicas.

Resumen

Importancia Los antibióticos acarrear un riesgo significativo de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (SSJ/NET), que son los tipos más graves de reacción de hipersensibilidad a fármacos con una tasa de mortalidad de hasta el 50%. Hasta donde sabemos, no se ha hecho ninguna revisión sistemática a nivel global que describa la prevalencia de SSJ/NET asociada a antibióticos.

Objetivo. Evaluar la prevalencia de antibióticos asociados a SSJ/NET en todo el mundo.

Fuentes de datos. Se realizaron búsquedas en las bases de datos MEDLINE y Embase para identificar los estudios experimentales y observacionales que describieron riesgos de SSJ/NET, desde el inicio de la base de datos hasta el 22 de febrero de 2022.

Selección de estudios. Los estudios incluidos describieron adecuadamente los orígenes de la SSJ/NET y especificaron los antibióticos asociados con la SSJ/NET.

Extracción y síntesis de datos. Dos revisores (E.Y.L. y C.K.) seleccionaron de forma independiente los estudios, extrajeron los datos y evaluaron el riesgo de sesgo. Se realizó un metaanálisis de los estudios que describían asociaciones a nivel del paciente utilizando un modelo de efectos aleatorios. Se realizaron análisis de subgrupos para explorar la heterogeneidad. El riesgo de sesgo se evaluó mediante la lista de verificación del Instituto Joanna Briggs, y la certeza de la evidencia se calificó a través de GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

Resultados y medidas principales. La prevalencia de SSJ/NET asociada a antibióticos se presentó como proporciones agrupadas con IC del 95%.

Resultados. Entre los 64 estudios incluidos en la revisión sistemática, 38 describieron asociaciones a nivel de paciente; el metaanálisis incluyó a estos 38 estudios con 2.917 pacientes para determinar la prevalencia de antibióticos únicos asociados con SSJ/NET. La proporción agrupada de antibióticos asociados a la aparición de SSJ/NET fue del 28% (IC del 95%, 24%-33%), y la certeza de la evidencia fue moderada. Entre los casos de SSJ/NET asociados a antibióticos, la clase de las sulfonamidas se asoció en el 32% (IC del 95%, 22%-44%) de los casos, seguida de las penicilinas (22%; IC del 95%, 17%-28%), las cefalosporinas (11%; IC del 95%, 6%-17%), las fluoroquinolonas (4%; IC del 95%, 1%-7%) y los macrólidos (2%; IC del 95%, 1%-5%). Hubo una heterogeneidad estadísticamente significativa en el metaanálisis, que se pudo explicar parcialmente en el análisis de subgrupos por continentes. El riesgo global de sesgo fue bajo, según la lista de comprobación del Instituto Joanna Briggs para series de casos.

Conclusión y relevancia. En esta revisión sistemática y metaanálisis de todas las series de casos, los antibióticos estuvieron presentes en más de una cuarta parte de los casos de SSJ/NET descritos en todo el mundo, y los antibióticos sulfonamidas siguieron siendo la asociación más frecuente. Estos hallazgos ponen de relieve la importancia de gestionar adecuadamente los antibióticos, la educación y concienciación de los clínicos y la ponderación de la evaluación riesgo-beneficio al elegir el antibiótico y la duración del tratamiento.

Agonistas del GLP-1 como la liraglutida: cálculos biliares y colecistitis

Rev Prescrire 2023; 32 (244): 20

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos* 2023; 26 (2)

Tags: incretín miméticos agonistas de los receptores del péptido similar al GLP-1, liraglutida, Victoza, Saxenda, dulaglutida, Trulicity, semaglutida, Ozempic, Rybelsus, exenatida, Byetta, Bydure, lixisenatida, Lyxumia, albiglutida, Eperzan.

En 2022, un equipo de China publicó los resultados de una revisión sistemática con metaanálisis de 76 ensayos clínicos que evaluaron el riesgo de trastornos biliares en pacientes tratados con los incretín miméticos que son agonistas de los receptores del péptido similar al GLP-1 *liraglutida* (Victoza, Saxenda), *dulaglutida* (Trulicity), *semaglutida* (Ozempic, Rybelsus), *exenatida* (Byetta, Bydure on), *lixisenatida* (Lyxumia) o *albiglutida* (ex Eperzan). La mayoría de los ensayos clínicos se hicieron con pacientes diabéticos, y 13 con pacientes con sobrepeso [1].

En general, comparado con los grupos control, hubo un aumento estadísticamente significativo del riesgo de padecer trastornos biliares entre los pacientes tratados con un agonista del GLP-1, con un riesgo relativo (RR) estimado de 1,4 (intervalo de confianza de 95% [IC95]: 1,2 a 1,5). En términos absolutos, este riesgo corresponde a 27 casos de trastornos biliares por cada 10.000 pacientes expuestos durante un año. Este aumento del riesgo incluyó cálculos biliares (RR=1,3; IC95: 1,1 a 1,5) y

colecistitis (RR=1,4; IC95: 1,1 a 1,6). Como podía esperarse, la colecistectomía también fue más frecuente (RR=1,7; IC95: 1,2 a 2,3). El cáncer de las vías biliares fue muy poco frecuente [1].

El riesgo pareció aumentar con las dosis más altas, la exposición más prolongada y el uso en pacientes con sobrepeso. Es probable que el riesgo global se haya subestimado porque, de los 76 ensayos clínicos incluidos, solo 20 mencionaron explícitamente los eventos adversos de tipo biliar.

En la práctica, si un paciente que es tratado con un incretín mimético agonista del GLP-1, como la *liraglutida*, presenta dolor en el epigastrio o el hipocondrio derecho, se debe considerar la posibilidad de que se trate de un trastorno biliar, en el que esté implicado el medicamento [2].

Referencias

1. He L et al. "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" + Suppl *JAMA Intern Med* 2022; 182 (5): 513-519.
2. Prescrire Editorial Staff "Drug-induced cholelithiasis" *Prescrire Int* 2019; 28 (201): 42-44.

Citalopram o escitalopram: muerte súbita cardíaca

Rev Prescrire 2022; 42 (468): 747

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos 2023; 26 (2)***Tags: inhibidores “selectivos” de la recaptación de serotonina, ISRS, prolongación intervalo QT, insuficiencia renal**

Entre los antidepresivos inhibidores “selectivos” de la recaptación de serotonina (ISRS), citalopram y escitalopram conllevan un riesgo de prolongación del intervalo QT, lo que puede provocar arritmia ventricular y muerte súbita [1].

A partir de una base de datos estadounidense de pacientes con insuficiencia renal, un equipo llevó a cabo un estudio de cohortes retrospectivo con 72.559 pacientes adultos en diálisis tratados con sertralina, otro ISRS, o citalopram / escitalopram, y que recibieron seguimiento durante un año tras el inicio del tratamiento con antidepresivos [2].

En comparación con sertralina (unas 68 muertes súbitas cardíacas por cada 1.000 pacientes-año), el riesgo de muerte súbita cardíaca fue aproximadamente un 20% mayor con citalopram o

escitalopram (tasa de riesgo 1,2; intervalo de confianza del 95%: 1,1-1,4). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad por una causa diferente a la muerte súbita cardíaca [2].

En la práctica

Dado que su eficacia no es mayor en comparación con otros ISRS, debería evitarse el tratamiento con citalopram y escitalopram debido al aumento del riesgo de muerte súbita cardíaca asociada con su uso.

Referencias

- 1- Prescrire Editorial Staff “Citalopram, escitalopram and QT prolongation” *Prescrire Int* 2016; 25 (174): 209-211.
- 2- Assimon MM et al. “Proton pump inhibitors may enhance the risk of citalopram and escitalopram associated sudden cardiac death among patients receiving hemodialysis” *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2022; 31: 670-679 + suplemento: 21 páginas.

Cladribina por vía oral: lesión hepática

Rev Prescrire 2023; 32 (244): 20

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos 2023; 26 (2)***Tags: Mavenclad, inmunosupresor, linfopenia, hepatopatía, esclerosis múltiple**

La *cladribina* es un inmunosupresor que se administra por vía oral (Mavenclad) y está autorizado para tratar especialmente a pacientes con esclerosis múltiple recurrente muy activa. No existe suficiente evidencia sobre la eficacia de la *cladribina* por vía oral para tratar este problema clínico que justifique la exposición de los pacientes a sus efectos adversos graves, que incluyen linfopenia, infecciones y cáncer. La *cladribina* es teratogénica, por lo que el tratamiento requiere el uso a largo plazo de anticonceptivos eficaces, incluso en hombres [1,2].

En 2022, varias agencias reguladoras de medicamentos en la UE informaron “un aumento del riesgo de lesión hepática después del tratamiento con Mavenclad” y la aparición de casos de efectos adversos hepáticos graves. Por lo general, los niveles séricos de transaminasa informados fueron de 5 a 40 veces mayores a los valores de corte y, en ocasiones, se acompañaron de hepatitis sintomática. Estos casos aparecieron con más frecuencia en las ocho semanas posteriores al primer ciclo del tratamiento (a). La “*lesión hepática*” se ha añadido a la lista de efectos adversos en el resumen de las características del producto (RCP) y el prospecto de Mavenclad. El RCP recomienda hacer pruebas funcionales hepáticas antes y durante el tratamiento, sobre todo si hay síntomas específicos (náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, ictericia u orina oscura). Se

recomienda suspender la *cladribina* en caso de disfunción hepática [1,3,4].

La lesión hepática es otro efecto adverso que se puede añadir a una larga lista. Es otra razón para no usar *cladribina* para tratar la esclerosis múltiple, ya que existe muy poca evidencia que demuestre su beneficio clínico [2].

Notas

a- La dosis de Mavenclad va de 40 mg a 100 mg (dependiendo del peso corporal), distribuida en 4 o 5 días, y se debe repetir un mes después. El ciclo se repite una vez más al año siguiente (ref. 1).

Referencias

1. European Commission “SmPC Mavenclad” 25 April 2022.
2. “Oral cladribine and multiple sclerosis” *Prescrire Int* 2018; 27 (196): 207.
3. ANSM “Lettre aux professionnels de santé. Mavenclad 10 mg comprimés (cladribine): risque d’atteintes hépatiques graves et nouvelles recommandations sur le contrôle de la fonction hépatique” 14 February 2022: 2 pages.
4. AFMPS “Communication directe aux professionnels de la santé. Mavenclad (cladribine) - risque de lésion hépatique grave et nouvelles recommandations en matière de surveillance de la fonction hépatique” 14 February 2022: 4 pages.

Duvelisib. La FDA alerta de efectos adversos graves: posible aumento en el riesgo de muerte con el medicamento para el cáncer Duvelisib

(News Brief: FDA Warns of Serious Adverse Effects, Possible Increased Risk of Death with Cancer Drug Duvelisib)

Worst Pills, Best Pills, octubre de 2022

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos* 2023; 26 (2)

Tags: duvelisib, Copiktra, leucemia linfocítica crónica, ofatumumab, Arzerra, Kesimpta

El 30 de junio de 2022, la FDA informó que los resultados de un ensayo clínico reciente revelaron un posible aumento del riesgo de muerte con el medicamento oral contra el cáncer duvelisib (Copiktra), en comparación con otro medicamento contra el cáncer en pacientes que padecen un tipo de cáncer de la sangre llamado leucemia linfocítica crónica o un tipo de cáncer de los ganglios linfáticos conocido como linfoma linfocítico de células pequeñas [1].

El duvelisib fue aprobado por la FDA en 2018 para tratar a algunos pacientes con leucemia linfocítica crónica o linfoma linfocítico de células pequeñas [2]. La FDA solicitó que el fabricante del fármaco realizara estudios adicionales para evaluar mejor sus riesgos y beneficios. Un estudio postcomercialización proporcionó datos de supervivencia a largo plazo de un ensayo clínico en el que participaron 319 pacientes que padecían leucemia linfocítica crónica o linfoma linfocítico de células pequeñas y que habían sido asignados aleatoriamente para recibir o bien duvelisib o bien el medicamento inyectable para tratar el cáncer, el ofatumumab (Arzerra, Kesimpta). La FDA informó que, tras una mediana de seguimiento de 63 meses, se estimaba un riesgo de muerte un 9% superior en los pacientes tratados con duvelisib, aunque la diferencia no era estadísticamente significativa. Además, los índices de acontecimientos adversos

graves —como infecciones, diarrea, inflamación intestinal y pulmonar, reacciones cutáneas y análisis de sangre anormales que indicaban posibles daños hepáticos—, y los índices de muertes ocasionadas por estos efectos adversos fueron también mayores en los pacientes que recibieron duvelisib [3].

La FDA aconsejó a los pacientes en tratamiento con duvelisib que hablaran con sus médicos sobre el riesgo y los beneficios de continuar con el medicamento y sobre posibles tratamientos alternativos [4]. La agencia también tiene previsto convocar una reunión de un comité consultivo para considerar si se debe seguir recetando duvelisib a los pacientes [5].

Referencias

1. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: FDA warns about possible increased risk of death and serious side effects with cancer drug Copiktra (duvelisib). June 30, 2022. <https://www.fda.gov/media/159559/download>. Accessed August 10, 2022.
2. Securo Bio, Inc. Label: duvelisib (COPIKTRA). December 2021. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/211155s0051bl.pdf. Accessed August 10, 2022.
3. Food and Drug Administration. Letter to Verastem Inc., NDA 21115/Original 1, accelerate approval. September 24, 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2018/211155Orig1s000ltr.pdf. Accessed August 10, 2022.
4. *Ibid.*
5. *Ibid.*

Infliximab durante el embarazo: infecciones por BCG mortales en niños

Rev Prescrire 2023; 32 (244): 21

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos* 2023; 26 (2)

Tags: inhibidor del FNT alfa, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad de Crohn, inmunoglobulina

El *infliximab*, un inhibidor del FNT alfa, es un anticuerpo monoclonal inmunosupresor que se usa en particular para tratar la artritis reumatoide, la enfermedad de Crohn y la psoriasis [1].

En el Reino Unido, se han informado casos de infecciones diseminadas después de administrar vacunas vivas atenuadas a niños cuyas madres recibieron *infliximab* durante el embarazo, incluyendo infecciones por BCG que fueron mortales [1-3]. Un recién nacido a término sano cuya madre tuvo la enfermedad de Crohn fue expuesto al *infliximab* en el útero. Lo vacunaron con la vacuna BCG con tres meses, y murió a los 4,5 meses. En el análisis histológico se observaron granulomas tuberculosos en el hígado, los pulmones y la duramadre.

Debido a la estructura de su inmunoglobulina, el *infliximab* atraviesa la placenta e ingresa a la circulación del feto. El resumen de las características del producto (RCP) del Remicade (un producto a base de *infliximab*) indica que, en la mayoría de los pacientes adultos, el *infliximab* se detecta en el suero de 4 a 28 semanas después de la administración. En los niños que

fueron expuestos al medicamento en el útero, el *infliximab* se detectó hasta 12 meses después del nacimiento. También se detectó en la leche materna [1,4].

En la práctica, dado el riesgo de inmunosupresión prolongada en los niños expuestos al *infliximab* en el útero, es prudente evitar administrar vacunas vivas durante los primeros meses de vida, como la BCG y las vacunas contra el sarampión, las paperas, la rubeola y la fiebre amarilla. El RCP europeo que recomendaba esperar hasta que el niño cumpliera los 6 meses fue actualizado para aumentar el período de espera hasta los 12 meses [1,4].

También es prudente considerar que los recién nacidos que fueron expuestos a otros inhibidores del FNT alfa en el útero estarán inmunosuprimidos durante varios meses [3,5]. Por ejemplo, el RCP del Humira (un producto a base de *adalimumab*) recomienda esperar cinco meses antes de administrar vacunas vivas atenuadas a los niños que fueron expuestos en el útero, sin saber si este período de espera es suficiente [6].

Referencias

2. ANSM “Infliximab (Remicade°, Flixabi°, Inflectra°, Remsima° et Zessly°): différer l’utilisation de vaccins vivants chez les nourrissons exposés in utero ou pendant l’allaitement” March 2022: 3 pages.
3. Cheent K et al. “Case Report: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn’s Disease” *J Crohns Colitis* 2010; 4 (5): 603-605.

4. Goulden B et al. “A systematic review of live vaccine outcomes in infants exposed to biologic disease modifying antirheumatic medications in utero” *Rheumatology* 2022: 5 pages.
5. European Commission “SmPC-Remicade” 19 November 2021.
6. Julsgaard M et al. “Concentrations of adalimumab and infliximab in mothers and newborns, and effects on infection” *Gastroenterology* 2016; 151 (1): 110-119.
7. European Commission “SmPC-Humira” 17 December 2021.

Inhibidores de la anhidrasa carbónica. Colirio de dorzolamida y brinzolamida: síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y anemia aplásica

Rev Prescrire 2022; 42 (469): 826

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos* 2023; 26 (2)

Tags: hipertensión ocular, inhibidores de la anhidrasa carbónica, colirio, brinzolamida, metazolamida, Azopt

Un equipo canadiense ha estudiado la incidencia de eventos inmunomediados graves (síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica o anemia aplásica) en pacientes expuestos a un inhibidor de la anhidrasa carbónica. Compararon la incidencia observada cuando el fármaco se utilizó en forma de colirio ocular con la observada tras la administración oral [1].

A partir de una base de datos canadiense de seguros de salud para el periodo 1995-2020, se establecieron dos cohortes, emparejadas por edad, sexo y estado de diabetes, con un total de 128.942 pacientes mayores de 65 años. Estos pacientes habían recibido tratamiento, por primera vez durante al menos 4 meses, con un inhibidor de la anhidrasa carbónica, en forma de colirio en la mitad de los casos y por vía oral en la otra mitad. En el 71% de los casos, los colirios utilizados contenían dorzolamida, mientras que el resto de casos contenían brinzolamida (Azopt° u otras marcas). Para la administración oral se empleó acetazolamida en el 92% de los pacientes y metazolamida en el resto de los pacientes. Se registraron los eventos inmunomediados que tuvieron lugar en los 120 días posteriores a la exposición inicial [1].

El riesgo absoluto de aparición de estos efectos adversos graves fue de 1 por cada 481 pacientes a los que se les prescribió por primera vez un inhibidor de la anhidrasa carbónica en forma de colirio y de 1 por cada 345 pacientes a los que se les prescribió un inhibidor de la anhidrasa carbónica por vía oral. La diferencia es estadísticamente significativa, pero con un bajo nivel de significación [1].

En la práctica

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica en forma de colirio son fármacos de tercera línea para el tratamiento de la hipertensión ocular, después de betabloqueantes como timolol y los análogos de la prostaglandina F2 alfa como latanoprost [2].

En ocasiones son la causa de efectos adversos graves con un mecanismo inmunomediado, que se puede producir incluso con la administración ocular tóxica.

Referencias

- 1- Popovic MM et al. “Serious adverse events of oral and topical carbonic anhydrase inhibitors” *JAMA Ophthalmol* 2022; online: 8 páginas.
- 2- Prescrire Rédaction “Patients ayant un angle iridocornéen étroit” and “Patients ayant un glaucome á o angle ouvert” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2022.

Mounjaro. Los medicamentos que están de moda para perder peso podrían afectar tu rostro

Amy Synnott

New York Times, 26 de enero de 2023

<https://www.nytimes.com/es/2023/01/26/espanol/ozempic-perdida-peso-envejecimiento-rostro.html> (libre acceso en español)

Las personas que usan medicamentos como Ozempic están encontrando un efecto secundario no deseado: envejecimiento facial.

¿Cuántas inyecciones estás dispuesto a soportar para preservar la integridad estructural de tu rostro y tu derriere? para cierto segmento del 1 por ciento, no existe tal cosa como demasiados piquetes.

Luego de dar a luz a su primer hijo a los 41 años, Jennifer Berger tuvo dificultades para perder los últimos 10 kilos de los 22 que subió en su embarazo de alto riesgo. “Hacia una mezcla de cardio y pesas tres a cinco veces por semana, monitoreaba todo lo que comía y aun así no podía bajar lo poco que me faltaba del sobrepeso del embarazo”, dijo Berger, que se dedica al comercio de moda en Nueva York.

Sin saber qué más hacer, Berger visitó a un médico que le sugirió que intentara con la tirzepatida, comercializada bajo la marca Mounjaro, un nuevo medicamento para la diabetes que fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos en mayo de 2022 y que está de moda. Mounjaro regula el azúcar en la sangre, suprime el apetito y, si uno cree los discretos relatos intercambiados hace poco en un salón de belleza del Upper East Side, hace que los kilitos de más se desvanezcan.

“Todos ya lo están tomando o están pidiendo que se lo den”, dijo Paul Jarrod Frank, un dermatólogo de Nueva York. “No hemos visto un medicamento de venta con receta que suscite tanto chismorreos desde que el Viagra llegó al mercado”.

La inyección semanal funciona de forma similar a los tratamientos de semaglutida como Wegovy y Ozempic, el medicamento que se rumora, sin pruebas, que ayudó a Kim Kardashian a ponerse el vestido diminuto de Marilyn Monroe que vistió a la gala del Met y que Kardashian ha refutado. En meses recientes, estos fármacos han sido prescritos con tanta frecuencia fuera de su uso indicado que la escasez ha ocasionado que algunas personas con diabetes y obesidad no puedan conseguir su medicina.

Muchos médicos temen que la actual popularidad de estos medicamentos, impulsada en parte por las redes sociales, ha ocasionado que las personas la tomen sin contar con supervisión médica adecuada, un comportamiento arriesgado considerando que existen efectos secundarios poco frecuentes pero serios como cáncer a la tiroides, pancreatitis y falla renal. Además, los medicamentos como Ozempic también causan síntomas menos graves pero debilitantes como náuseas, vómitos y taquicardia, tal como dan fe numerosos videos en TikTok (ver: #ozempic).

Algunos de los efectos secundarios son “extremadamente raros si el medicamento se prescribe en la dosis correcta y con una cuidadosa supervisión médica”, dijo Rocio Salas-Whalen, endocrinóloga en Nueva York, quien dijo que ha recetado esta familia de medicamentos y sus predecesores para más de 8000 pacientes desde 2005.

“Mounjaro es como la Apple 14 de estos fármacos”, dijo Salas-Whalen, quien no atendió a Berger. Salas-Whalen comentó que tiene la misma capacidad de controlar el azúcar en la sangre, como Wegovy y Ozempic, pero que en su consulta había visto “casi el doble de la pérdida de peso y casi ninguno de los efectos secundarios”.

La FDA informó que en los ensayos clínicos, realizados en personas diabéticas, los pacientes que tomaron Mounjaro bajaron en promedio cinco kilos y medio más que quienes tomaban medicamentos como Ozempic. Salas-Whalen, que ha hecho trabajos para Novo Nordisk, fabricante de Wegovy y Ozempic, indicó que ha visto resultados similares en pacientes sin diabetes.

Si bien Mounjaro puede sonar como lo más parecido a una receta mágica para perder peso desde que se realizó la primera cirugía de bypass gástrico en 1954, no está exento de riesgos. El empaque de Mounjaro contiene una advertencia sobre los tumores de células C de la tiroides. Al igual que la primera generación de estos medicamentos, Mounjaro aumentó el riesgo de un tipo raro de cáncer de tiroides llamado carcinoma medular de tiroides cuando se probó en roedores.

Ninguno de estos medicamentos es barato: a menos que un paciente sea obeso y tenga al menos otra “condición relacionada con el peso” (como colesterol alto, hipertensión, diabetes), el seguro generalmente no cubrirá los fármacos que pueden costar más de 1000 dólares para el suministro de un mes. (Mounjaro cuesta 975 dólares por mes; Ozempic, 892; Wegovy, 1350).

El problema del ‘rostro Ozempic’

Berger, que se sometió a tratamientos de fertilidad para quedar embarazada, dijo que no lo pensó dos veces antes de clavarse una aguja en el abdomen una vez a la semana, o desembolsar casi 1000 dólares al mes por el medicamento. Y Mounjaro estuvo a la

altura de sus expectativas. En tres meses, había perdido los 9 kilos que le faltaban.

“Fue como encender un interruptor”, dijo. “Miraba la comida y ni siquiera me provocaba, ¡y soy una personal a la que le encanta la comida! Casi tuve que acordarme de comer. Simplemente me quitó todos los antojos”.

Berger estaba encantada con su nuevo cuerpo. Sin embargo, había una gran desventaja en perder peso tan rápido. Su rostro de repente se veía demacrado.

“Recuerdo que me miraba en el espejo, y casi no me reconocía”, dijo. “Mi cuerpo se veía genial, pero mi cara lucía cansada y vieja”.

Oren Tepper, cirujano plástico en Nueva York, dijo que es común que la pérdida de peso desinfe áreas clave de la cara, lo que lleva a una apariencia más envejecida. “Cuando se trata del envejecimiento facial, la grasa suele ser más amiga que enemiga”, dijo. “La pérdida de peso puede hacer retroceder tu edad biológica, pero tiende a adelantar tu reloj facial”.

De hecho, como supuestamente dijo Catherine Deneuve: “A cierta edad, tienes que elegir entre tu cara y tu trasero”. Pero en estos días, en ciertos círculos adinerados, ese adagio ya no parece aplicarse, con la tendencia a combinar medicamentos para bajar de peso y rellenos para restaurar el volumen.

“Lo veo todos los días en mi oficina”, dijo Frank, quien afirma que acuñó el término “cara Ozempic” para describir la condición. “Entra una paciente de 50 años y, de repente, está súper delgada y necesita un relleno, que nunca antes había necesitado. La miro y le pregunto: ‘¿Cuánto tiempo has estado con Ozempic?’. Y tengo razón el 100 por ciento del tiempo. Es el medicamento de moda para las personas adineradas”.

Dhaval Bhanusali, un dermatólogo en Nueva York cuyos pacientes famosos incluyen a Martha Stewart, ha observado la misma tendencia en su consultorio. “Estamos viendo más y más pacientes que ingresan por el uso de esos medicamentos”, dijo. “En general, son personas de 40 y 50 años que están perdiendo cantidades significativas de peso y están preocupadas por el envejecimiento facial y la flacidez que se produce como resultado”.

Si bien los procedimientos no invasivos como Fraxel pueden mejorar la textura de la piel y las arrugas, Frank dijo que los rellenos son la única forma no invasiva de restaurar el volumen (con un costo que va de los 5000 a los 10.000 dólares). Para devolverle una plenitud juvenil al rostro de Berger, Frank le inyectó Radiesse y rellenos a base de ácido hialurónico en lugares estratégicos de todo su rostro: alrededor de las sienes, debajo de los ojos, en los huecos bucales y alrededor de la línea de la mandíbula, la boca y labios.

Para restaurar el volumen, Bhanusali usa Radiesse en combinación con Sculptra, un inyectable que estimula la producción de colágeno y puede durar hasta 24 meses. (Bhanusali ha sido consultor de Galderma, el fabricante de Sculptra). “La idea es equilibrar el rostro para compensar las

proyecciones ahuecadas y hacia abajo en las mejillas, la papada y otras áreas”, dijo.

‘Un fármaco de lujo’

Algunas personas que sufren cambios faciales por una rápida pérdida de peso (entre 18 y 22 kilos, digamos) pueden necesitar un enfoque más radical. “Cuando hay tanta pérdida de peso, la cirugía plástica a veces es la única forma de restaurar la pérdida de volumen”, dijo Tepper, y señaló que más de la mitad de los pacientes que atiende para cirugía relacionada con la pérdida de peso están tomando estos medicamentos.

“Las tasas de éxito son asombrosas”, dijo sobre los tratamientos farmacológicos. “Para muchos pacientes, es como ganar repentinamente una lotería. Pero luego se dan cuenta de que esto conlleva la pérdida de grasa en la cara, por lo que es posible que no sea un cambio tan positivo”.

Tepper dijo que puede eliminar cualquier vestigio del “rostro Ozempic” con un estiramiento facial profundo, que cuesta 75.000 dólares. Por lo general, combina eso con un procedimiento en el que la grasa se transfiere de otras partes del cuerpo a la cara (con un costo de entre 8000 y 12.000 dólares adicionales).

Si bien los precios asombrosos de estos tratamientos están claramente fuera del alcance de la persona promedio, para

pacientes como Berger, que dejó de tomar Mounjaro después de que volvió a su peso anterior al embarazo, sentirse saludable y segura de nuevo vale cada centavo gastado.

“No puedo decirte lo bien que me siento conmigo misma”, dijo. “Solía esconderme de mi esposo cuando salía de la ducha. Literalmente caminaba hacia atrás para que no me viera el trasero. Ahora no me importa. Porque me siento bien. He vuelto a reconocerme”.

Algunos médicos dicen que la mayoría de los pacientes que toman estos medicamentos necesitan seguir tomándolos indefinidamente para no perder peso, pero Berger mantuvo el mismo control estricto de las porciones después de que dejó de tomar Mounjaro. También la ayudó a disminuir el consumo de vino, algo que también han notado otras personas que ingieren esos medicamentos.

“Aprendí a encontrar otras formas de lidiar con el estrés porque simplemente ya no quería seguir con mis viejas rutinas”, dijo.

Quizás lo más importante es que el fármaco le permitió dejar de obsesionarse con la comida y el ejercicio. “Claro, era caro”, dijo Berger. “¿Pero sabes qué? ¡Ahorré mucho dinero en zapatos deportivos y no compré vino! Para ser honesta, lo más caro hasta ahora ha sido comprar ropa nueva”.

Tofacitinib (Xeljanz, Xeljanz ER) para la artritis reumatoide incrementa el riesgo de infecciones

(Tofacitinib [Xeljanz, Xeljanz er] for Rheumatoid Arthritis Increases Risk of Infections)

Worst Pills, Best Pills, febrero de 2023

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos 2023; 26 (2)*

Tags: enfermedad autoinmunes, artritis reumatoide, enfermedades reumáticas, inhibidores del factor de necrosis tumoral, Oral Rheumatoid Arthritis Trial, DMARD

Desde 2017, el Grupo de Investigación en Salud (Health Research Group o HRG) de Public Citizen ha designado al medicamento oral tofacitinib (Xeljanz, Xeljanz ER) como No usar para la artritis reumatoide, porque existen otros medicamentos más eficaces y seguros para esta enfermedad autoinmune. Desde entonces, han surgido más evidencias de que el tofacitinib tiene riesgos especiales de producir varios efectos adversos graves, como infecciones, cáncer, coágulos sanguíneos y eventos cardiovasculares (ataque cardíaco y derrame cerebral) (véanse en el cuadro de texto los extractos de advertencias importantes que se encuentran en el etiquetado/ficha técnica del producto tofacitinib) [1, 2].

Un estudio publicado en la edición de noviembre de 2022 de la revista médica *Annals of Rheumatic Diseases* (Expedientes de Enfermedades Reumáticas) confirmó que el tofacitinib aumenta el riesgo de infecciones graves y de otro tipo, en comparación con el tratamiento con los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF), que demuestran una eficacia similar en el tratamiento de la artritis reumatoide [3].

Extractos de las advertencias de caja negra en el etiquetado /ficha técnica aprobada por la FDA para el tofacitinib*

Infecciones Graves: Los pacientes tratados con tofacitinib corren un mayor riesgo de desarrollar infecciones graves que pueden

desembocar en hospitalización o muerte. La mayoría de los pacientes que desarrollaron estas infecciones tomaban inmunosupresores concomitantemente, como metotrexato o corticoides.

Mortalidad: En un amplio estudio aleatorizado de seguridad postcomercialización en el que se comparó al tofacitinib de 5 mg dos veces al día, o el tofacitinib 10 mg dos veces al día, con los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF), en pacientes con artritis reumatoide (AR) de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular, se observó una mayor tasa de mortalidad por cualquier causa —incluyendo la muerte súbita cardiovascular— con el tofacitinib de 5 mg dos veces al día o el tofacitinib de 10 mg dos veces al día.

Neoplasias Malignas: En pacientes tratados con tofacitinib, se han producido neoplasias malignas, incluyendo linfomas y tumores sólidos.

Trombosis: En pacientes tratados con tofacitinib, se han producido trombosis, incluyendo coágulos sanguíneos en los pulmones, venas grandes de las piernas y arterias. Muchos de estos acontecimientos fueron graves y algunos causaron la muerte.

*Algunas de estas advertencias fueron parafraseadas.

Acerca del tofacitinib y los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF)

El tofacitinib es un potente inmunosupresor conocido como un inhibidor de la cinasa Jano (JAK) [4]. Fue aprobado por primera vez por la FDA en 2012 para el tratamiento de la artritis reumatoide, de moderada a grave, en adultos que experimentan una respuesta inadecuada al metotrexato (Trexall, Xatmep) [5]. Otros inhibidores de JAK aprobados posteriormente son el baricitinib (Olumiant) y el upadacitinib (Rinvoq); dado que la FDA considera que presentan riesgos similares a los observados con el tofacitinib, el Grupo de Investigación en Salud también los designa como No usar para la artritis reumatoide [6]. Los inhibidores de JAK se clasifican de forma más general como "Medicamentos Modificadores de la Artritis Reumatoide" (disease-modifying antirheumatic drugs o DMARD) [7]. Los DMARD se utilizan para reducir los signos y síntomas de la artritis reumatoide e, incluso en algunos casos, para ralentizar o detener el daño articular que caracteriza a esta enfermedad.

Cuando la FDA aprobó el tofacitinib, la agencia solicitó al fabricante del fármaco, Pfizer, llevar a cabo un ensayo posterior a la comercialización para considerar más a fondo las inquietudes respecto a la seguridad que surgieron durante los ensayos —los cuales resultaron en la aprobación del fármaco [8, 9]—. El 1 de septiembre de 2021, la FDA anunció que había completado su revisión de los resultados de ese ensayo posterior a la comercialización y concluyó que el tofacitinib aumentaba el riesgo de eventos cardiovasculares graves, cáncer, coágulos sanguíneos y muerte —lo suficiente para justificar un cambio en el etiquetado/ficha técnica del fármaco [10, 11]—. Ese cambio restringió el uso aprobado a los pacientes que no han respondido o no pueden tolerar los inhibidores del TNF —fármacos inyectables que se recetan con frecuencia y que la FDA aprobó para tratar la artritis reumatoide y otras enfermedades inflamatorias—.

Los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) actúan suprimiendo la actividad de una sustancia del organismo (TNF) que causa inflamación y que propicia enfermedades del sistema inmunitario como la artritis reumatoide, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la espondilitis anquilosante, la artritis psoriásica y la psoriasis en placas [12]. Los medicamentos de la clase de los inhibidores del TNF incluyen infliximab (Remicade), etanercept (Enbrel), adalimumab (Humira), certolizumab pegol (Cimzia) y golimumab (Simponi).

Los resultados recientemente publicados que comparan el riesgo de infección de los inhibidores de JAK, con el de los inhibidores del TNF, proceden del mismo ensayo postcomercialización que ocasionó el cambio de etiqueta del 1 de septiembre de 2021.

Nuevo estudio sobre el riesgo de infección

El estudio de vigilancia Oral Rheumatoid Arthritis Trial (ORAL) se diseñó para comparar la seguridad del tofacitinib con la de los bloqueantes del TNF en pacientes que padecían artritis reumatoide activa (a pesar de recibir tratamiento con metotrexato), tenían 50 años o más y, además, presentaban al menos un riesgo cardiovascular (como tabaquismo, hipertensión, nivel bajo de lipoproteínas de alta densidad [a veces llamadas "colesterol bueno"], diabetes mellitus, antecedentes familiares de enfermedad prematura de las arterias coronarias o antecedentes personales de cualquier enfermedad coronaria) [13]. Una

exclusión clave para este estudio fueron los pacientes con antecedentes de cáncer (excepto el cáncer de piel no melanoma tratado adecuadamente). Los resultados de ese estudio se publicaron en la edición del 27 de enero de 2022 de la revista médica *New England Journal of Medicine*. Esa publicación se centró en los resultados principales de los riesgos cardiovasculares y de cáncer. Esos resultados fueron el fundamento para la advertencia de la FDA en 2019 [14] y del cambio de etiquetado de 2021 descrito anteriormente.

El estudio de vigilancia ORAL también evaluó infecciones graves y de otro tipo (incluyendo el herpes zóster [varicela, culebrilla] y la tuberculosis) como resultados secundarios, y esos resultados se detallan en la edición de noviembre de 2022 de la revista médica *Annals of Rheumatic Diseases* y se describen brevemente a continuación. Tenga en cuenta que antes de este estudio ya se sabía que el riesgo de infección con la artritis reumatoide era elevado, debido a muchos factores, como la actividad de la enfermedad, la edad, otras enfermedades relacionadas y los efectos adversos del tratamiento [15].

La población del estudio de vigilancia ORAL estaba compuesta por individuos con artritis reumatoide activa, distribuidos aleatoriamente en tres grupos de la siguiente manera: 1.455 individuos recibieron 5 miligramos (mg) de tofacitinib dos veces al día, 1.456 recibieron 10 mg de tofacitinib dos veces al día y 1.451 recibieron inyecciones de uno de los dos inhibidores del TNF (40 mg de adalimumab subcutáneo, una vez cada dos semanas, o 50 mg de etanercept, una vez a la semana) [16]. El ensayo se desarrolló entre marzo de 2014 y julio de 2020, y la mediana del período de seguimiento fue de cuatro años.

Las infecciones más frecuentes observadas en este estudio de vigilancia (al menos un 4% de casos nuevos por cada tipo de infección en todos los grupos de tratamiento) fueron las infecciones de las vías respiratorias altas, bronquitis, infecciones de las vías urinarias, herpes zóster, resfriado común, neumonía, sinusitis, faringitis, gripe y tuberculosis latente [17].

Los resultados del estudio de vigilancia ORAL revelaron que era más probable que se produjeran infecciones graves y de otro tipo con el tratamiento con tofacitinib, que con el tratamiento con inhibidores del TNF [18]. Estas diferencias fueron especialmente acusadas con la dosis de 10 mg de tofacitinib dos veces al día, pero tendieron a ser significativas incluso con la dosis de 5 mg dos veces al día [19]. Otros análisis demostraron que, en los tres grupos, el riesgo de infecciones graves era especialmente evidente con el paso de la edad, el uso de opiáceos, los antecedentes de enfermedad pulmonar crónica y el uso de corticoides orales [20]. En comparación, las infecciones no graves —también en los tres grupos de tratamiento— fueron significativamente más probables en las mujeres, los exfumadores, las personas con antecedentes de enfermedad pulmonar crónica/infecciones y las personas con puntuaciones altas de actividad de la enfermedad (que indican deterioro de la función articular o inflamación).

Qué hacer

Si padece artritis reumatoide, evite iniciar el tratamiento con tofacitinib —si no lo está tomando actualmente—. Si ya está tomando tofacitinib para la artritis reumatoide, consulte a su médico sobre el cambio a otra DMARD (Droga Modificadora de

la Artritis Reumatoide). No deje de tomar ningún medicamento antes de consultar a su médico.

Si está tomando tofacitinib por cualquier otra enfermedad, hable con su médico sobre los riesgos y beneficios del medicamento, en comparación con los de tratamientos alternativos.

Si nota cualquier signo de infección (por ejemplo, fiebre, erupción cutánea, tos o dolor de garganta) durante el tratamiento con tofacitinib, o cualquier tratamiento inmunosupresor, contacte a su médico inmediatamente.

Referencias

1. *Worst Pills Best Pills News*. Tofacitinib (XELJANZ): The wrong choice for rheumatoid arthritis. October 2017. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1155>. Accessed December 7, 2022.
2. *Worst Pills Best Pills News* E-alert. FDA warns tofacitinib (XELJANZ, XELJANZ XR) increases risk of serious heart-related adverse effects and cancer. March 1, 2021. <https://www.worstpills.org/e-alerts/view/134>. Accessed December 7, 2022.
3. Balanescu AR, Citera G, Pascual-Ramos V, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis receiving tofacitinib versus tumour necrosis factor inhibitors: results from the open-label, randomised controlled ORAL Surveillance trial. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(11):1491-1503.
4. *Worst Pills Best Pills News*. FDA limits approved uses of tofacitinib (XELJANZ, XELJANZ XR) because of serious adverse effects. January 2022. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1444>. Accessed December 7, 2022.
5. *Worst Pills Best Pills News*. Tofacitinib (XELJANZ): The wrong choice for rheumatoid arthritis. October 2017. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1155>. Accessed December 7, 2022.
6. *Worst Pills Best Pills News*. FDA limits approved uses of tofacitinib (XELJANZ, XELJANZ XR) because of serious adverse effects. January 2022. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1444>. Accessed December 7, 2022.
7. *Worst Pills Best Pills News* E-alert. FDA warns tofacitinib (XELJANZ, XELJANZ XR) increases risk of serious heart-related adverse effects and cancer. March 1, 2021. <https://www.worstpills.org/e-alerts/view/134>. Accessed November 16, 2022.
8. *Worst Pills Best Pills News*. FDA limits approved uses of tofacitinib (XELJANZ, XELJANZ XR) because of serious adverse effects. January 2022. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1444>. Accessed December 7, 2022.
9. *Worst Pills Best Pills News*. Tofacitinib (XELJANZ): The wrong choice for rheumatoid arthritis. October 2017. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1155>. Accessed December 7, 2022.
10. *Worst Pills Best Pills News*. FDA limits approved uses of tofacitinib (XELJANZ, XELJANZ XR) because of serious adverse effects. January 2022. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1444>. Accessed December 7, 2022.
11. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: FDA requires warnings about increased risk of serious heart-related events, cancer, blood clots, and death for JAK inhibitors that treat certain chronic inflammatory conditions. September 1, 2021. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-warnings-about-increased-risk-serious-heart-related-events-cancer-blood-clots-and-death>. Accessed December 12, 2022.
12. Food and Drug Administration. Information on tumor necrosis factor (TNF) blockers (marketed as Remicade, Enbrel, Humira, Cimzia, and Simponi). February 25, 2021. <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/information-tumor-necrosis-factor-tnf-blockers-marketed-remicade-enbrel-humira-cimzia-and-simponi>. Accessed December 7, 2022.
13. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2022;386(4):316-326.
14. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: Safety trial finds risk of blood clots in the lungs and death with higher dose of tofacitinib (Xeljanz, Xeljanz XR) in rheumatoid arthritis patients; FDA to investigate. February 25, 2019. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/safety-trial-finds-risk-blood-clots-lungs-and-death-higher-dose-tofacitinib-xeljanz-xeljanz-xr>. Accessed December 12, 2022.
15. Balanescu AR, Citera G, Pascual-Ramos V, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis receiving tofacitinib versus tumour necrosis factor inhibitors: results from the open-label, randomised controlled ORAL Surveillance trial. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(11):1491-1503.
16. *Ibid.*
17. *Ibid.*
18. *Ibid.*
19. *Ibid.*
20. *Ibid.*

Zolgensma: la EMA ofrece nuevas recomendaciones por el riesgo hepático

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos 2023; 26 (2)

Tags: mueren pacientes tratados con Zolgensma, Novartis

En enero se informó [1, 2] que después de la muerte de dos niños tratados con Zolgensma, uno en Rusia y otro en Kazajistán en agosto 2022, la EMA está actualizando las recomendaciones para los médicos que tratan a este tipo de pacientes. Los niños murieron aproximadamente entre cinco y seis semanas después de la infusión de Zolgensma, y entre uno y diez días después de que los médicos empezaran a disminuir los corticosteroides.

El fármaco obtuvo la aprobación condicional de la UE en 2020 y se considera uno de los más caros del mundo, con un precio de US\$2,1 millones.

El comité de evaluación de riesgos de farmacovigilancia de la EMA tiene previsto que Novartis distribuya una carta Querido Doctor (Dear Doctor) para informar a los médicos de los acontecimientos mortales de Zolgensma [2]. La carta también dirá que los profesionales de la salud deben evaluar rápidamente a los pacientes que sufran un empeoramiento de los análisis de la función hepática y/o presenten signos o síntomas de enfermedad hepática aguda. Si los pacientes no responden adecuadamente al tratamiento con corticosteroides, los médicos tratantes deben consultar a un gastroenterólogo o hepatólogo pediátrico y considerar la posibilidad de ajustar el tratamiento con corticosteroides.

En relación con las dos muertes Novartis dijo "Las dos muertes fueron consecuencia de una insuficiencia hepática aguda tras el tratamiento con Zolgensma. La toxicidad hepática, incluida la insuficiencia hepática aguda, es un riesgo conocido asociado a Zolgensma y se menciona en el etiquetado/ficha técnica, y en EE UU incluye una advertencia en recuadro" [1].

Las recomendaciones para los médicos que se incluirán en la carta todavía se tienen que debatir en otros comités de la EMA, como el Comité de Terapias Avanzadas y el Comité de

Medicamentos de Uso Humano. Cuando todos estos grupos estén de acuerdo en el texto, le pedirán a Novartis que la distribuya.

Fuentes Originales

1. Lewin K. EMA developing physician guidance for potential liver damage after taking Zolgensma. Endpoints, January 13, 2023 <https://endpts.com/ema-developing-physician-guidance-for-potential-liver-damage-after-taking-zolgensma/>
2. Liu, A. EMA looks to warn doctors of Zolgensma's liver failure deaths amid discussion with Novartis. FiercePharma jan 13, 2023 <https://www.fiercepharma.com/marketing/ema-looks-warn-doctors-zolgensmas-liver-failure-deaths-amid-discussion-novartis>

Interacciones

Interacciones importantes del antidepresivo nortriptilina (Pamelor) con otros medicamentos (*Important Drug Interactions for the Antidepressant Nortriptyline [PAMELOR]*)

Worst Pills, Best Pills. febrero de 2023

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos 2023; 26 (2)*

Tags: nortriptilina, Pamelor, antidepresivo tricíclico, arritmia mortal, asenapina, azitromicina, clorpromazina, ciprofloxacina, citalopram, claritromicina, disopiramida, dronedarona, eritromicina, fingolimod, fluconazol, fluoxetina, haloperidol, nilotinib, ofloxacino, paroxetina, proclorperazina, quinidina, risperidona, solifenacina, sorafenib, sotalol, trifluoperazina, trimetoprima-sulfametoxazol, voriconazol, zolmitriptán, síndrome de la serotonina, riesgo de hemorragia

Los pacientes que toman el antidepresivo nortriptilina (Pamelor) (frecuentemente recetado), deben saber que tiene interacciones clínicamente importantes y potencialmente peligrosas con muchos otros medicamentos de venta con receta y de venta libre.

La nortriptilina, que pertenece a la familia de los antidepresivos tricíclicos, fue aprobada inicialmente por la FDA en 1964. Está aprobada únicamente para el alivio de los síntomas de la depresión [1]. El Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen ha designado a la nortriptilina como un medicamento de "Uso limitado" [2]. Para los pacientes que necesitan tratamiento farmacológico para la depresión mayor, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), como el citalopram (Celexa) y la fluoxetina (Prozac), son los medicamentos de primera elección, porque son los antidepresivos más seguros [3].

Mayor riesgo de arritmias mortales

La nortriptilina, al igual que otros antidepresivos tricíclicos, puede provocar la prolongación del intervalo QT [4] —un cambio en la actividad eléctrica del corazón que puede causar una alteración mortal del ritmo cardíaco llamada torsades de pointes, la cual puede provocar un paro cardíaco y la muerte súbita—.

Numerosos medicamentos orales, cuando se utilizan de forma concomitante (al mismo tiempo) con la nortriptilina, aumentan aún más el riesgo de prolongación del intervalo QT, ya que también lo generan directamente (véanse ejemplos en el Cuadro 1) [5]. Dichos fármacos incluyen ciertos medicamentos para tratar las arritmias, infecciones bacterianas, cáncer, depresión, micosis y psicosis, entre otros trastornos.

En el caso de algunos medicamentos, el riesgo de prolongación del intervalo QT y de arritmias potencialmente mortales es tan

elevado que no se deben tomar concomitantemente con la nortriptilina.

Síndrome de la serotonina [6,7]

En raras ocasiones, la nortriptilina puede causar el síndrome de la serotonina, una afección potencialmente mortal caracterizada por agitación, confusión, alucinaciones, taquicardia, hipertensión, fiebre, escalofríos, sudoración, náuseas, vómitos, diarrea y rigidez muscular. En casos graves, el síndrome puede provocar convulsiones y coma.

El riesgo de síndrome de la serotonina aumenta cuando la nortriptilina se toma concomitantemente con otros medicamentos que provocan niveles elevados de serotonina en el organismo (véase una lista de ejemplos en el Cuadro 2). Entre tales medicamentos se incluyen los inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO), que se utilizan para tratar la depresión o la enfermedad de Parkinson, dependiendo del medicamento; el litio (Lithobid), que se utiliza para tratar el trastorno bipolar; ciertos opiáceos; y otros antidepresivos tricíclicos, entre otros. En el caso de los inhibidores de la MAO, el antibiótico linezolid (Zyvox) y el medicamento para la enfermedad de Parkinson safinamida (Xadago), el riesgo de síndrome de la serotonina es tan grande que nunca se deben tomar concomitantemente con nortriptilina.

El uso concomitante de nortriptilina con el suplemento alimenticio Hierba de San Juan también aumenta el riesgo del síndrome de la serotonina.

Medicamentos que aumentan el riesgo de sangrado

El uso concomitante de nortriptilina con cualquiera de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) puede aumentar el riesgo de sangrado [8]. Entre los AINE utilizados frecuentemente se incluyen los siguientes:

- aspirina (Aspirina Bayer, Durlaza, Ecotrin, Vazalore)
- ibuprofeno (Advil, Junior Strength Motrin, Midol Liquid Gels, Motrin IB, TAB-Profen)
- naproxeno (Aleve, Anaprox DS, EC-Naprosyn, Naprelan, Naprosyn)

Cuadro 1: Ejemplos de medicamentos orales que pueden aumentar el riesgo de arritmias mortales cuando se toman concomitantemente con la nortriptilina.

Nombre genérico	Marca(s)†	Categoría del medicamento
asenapina*	Saphris	Antipsicótico
azitromicina*	Zithromax	Antibiótico
clorpromazina*	Solo genérico	Antipsicótico
ciprofloxacina*	Cipro	Antibiótico
citalopram	Celexa	Antidepresivo ISRS
claritromicina*	Biaxin XL	Antibiótico
disopiramida*	Norpace	Medicamento para arritmias
dronedarona**	Multaq	Medicamento para arritmias
eritromicina	E.E.S., E.E.S. 400, Ery-TAB, Eryc, Eryped, Erythrocin Stearate	Antibiótico
fingolimod	Gilenya, Tascenso ODT	Medicamento para la esclerosis múltiple
fluconazol	Diflucan	Fármaco antifúngico
fluoxetina*	Prozac	Antidepresivo ISRS
haloperidol*	Solo genérico	Antipsicótico
nilotinib	Tasigna	Medicamento para el cáncer
ofloxacino*	Solo genérico	Antibiótico
paroxetina*	Paxil	Antidepresivo ISRS
proclorperazina*	Procomp	Medicamento para las náuseas/antipsicótico
quinidina*	Solo genérico	Medicamento para arritmias
risperidona*	Risperdal	Antipsicótico
solifenacina*	Vesicare	Medicamento para la vejiga hiperactiva
sorafenib	Nexavar	Medicamento para el cáncer
sotalol	Betapace, Sorine, Sotylize	Medicamento para arritmias
trifluoperazina*	Solo genérico	Antipsicótico
trimetoprima-sulfametoxazol	Bactrim, Septra	Antibiótico
voriconazol	Vfend	Fármaco antifúngico
zolmitriptán*	Zomig	Triptán para las migrañas

† Los productos combinados de marca que contienen otros ingredientes activos fueron excluidos.

*Designado como Uso Limitado por Worst Pills, Best Pills

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

Cuadro 2: Ejemplos de medicamentos orales que pueden aumentar el riesgo del síndrome de la serotonina cuando se toman concomitantemente con la nortriptilina.

Nombre genérico	Marca(s)†	Categoría del medicamento
amitriptilina**	Solo genérico	Antidepresivo tricíclico
amoxapina**	Solo genérico	Antidepresivo tricíclico
buspirona*	Solo genérico	Ansiolítico
desipramina*	Norpramin	Antidepresivo tricíclico
doxepina**	Silenor	Antidepresivo tricíclico
fentanilo*	Actiq, Fentora	Opiáceo
imipramina**	Tofranil	Antidepresivo tricíclico
isocarboxazida*	Marplan	Inhibidor de la monoaminoxidasa
linezolid	Zyvox	Antibiótico
litio*	Lithobid	Medicamento para el trastorno bipolar
meperidina*	Solo genérico	Opiáceo
fenzilina*	Nardil	Inhibidor de la monoaminoxidasa
rasagilina*	Azilect	Inhibidor de la monoaminoxidasa
safinamida	Xadago	Medicamento para la enfermedad de Parkinson
selegilina*	Emsam, Zelapar	Inhibidor de la monoaminoxidasa
sertralina*	Zoloft	Antidepresivo
tramadol**	Conzip, Qdolo	Opiáceo
tranilcipromina*	Parnate	Inhibidor de la monoaminoxidasa

† Los productos combinados de marca fueron excluidos.

*Designado como Uso Limitado por Worst Pills, Best Pills

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

Qué hacer

Si necesita tratamiento con nortriptilina, 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 nortriptilina, su médico puede recomendarle que interrumpa o ajuste la dosis o puede aconsejarle que tome un medicamento diferente para su depresión. Tenga en cuenta que otros medicamentos no mencionados en este artículo también pueden tener interacciones peligrosas con la nortriptilina.

Notifique todos los efectos adversos graves relacionados con la nortriptilina u otros medicamentos al programa de notificación de efectos adversos MedWatch de la FDA visitando <http://www.fda.gov/MedWatch> o llamando al 800-FDA-1088.

Referencias

1. Mallinckrodt Inc. Label: nortriptyline (PAMELOR). April 2019. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/018013s064lbl.pdf. Accessed December 7, 2022.

2. Drug Profile: desipramine and nortriptyline. <https://www.worstpills.org/monographs/view/62>. Accessed December 7, 2022.
3. How effective are antidepressants for depression? *Worst Pills, Best Pills News*. February 2014. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/890>. Accessed December 7, 2022.
4. Rochester MP, Kane AM, Linnebur SA, Fixen DR. Evaluating the risk of QTc prolongation associated with antidepressant use in older adults: a review of the evidence. *Ther Adv Drug Saf*. 2018;9(6):297-308.
5. IBM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Search term: "nortriptyline." Accessed December 7, 2022.
6. Mallinckrodt Inc. Label: nortriptyline (PAMELOR). April 2019. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/018013s064lbl.pdf. Accessed December 7, 2022.
7. IBM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Search term: "nortriptyline." Accessed December 7, 2022.
8. *Ibid*.

Interacciones importantes de la espironolactona, el diurético ahorrador de potasio, con otros medicamentos

(*Important Drug Interactions for the Potassium-Sparing Diuretic Spironolactone*)

Worst Pills, Best Pills. noviembre de 2022

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos 2023; 26 (2)*

Tags: hidroclorotiazida, Microzide, furosemida, Lasix, Aldactone, Carospir, Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, Antagonistas de los receptores de la angiotensina, AINE, Diuréticos ahorradores de potasio, Inhibidores de la renina, litio, Litobid

Los pacientes que toman espironolactona, un diurético que se prescribe con frecuencia, deben saber que tiene interacciones clínicamente importantes con muchos otros medicamentos de uso frecuente, tanto de venta con receta como de venta libre.

La espironolactona se conoce como un diurético ahorrador de potasio porque produce una excreción de potasio en la orina significativamente menor que otros diuréticos, como la hidroclorotiazida (Microzide) y la furosemida (Lasix). La espironolactona está disponible como producto de ingrediente activo único bajo las marcas Aldactone y Carospir, que el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen ha designado como de **Uso Limitado**. También se comercializa en combinación con hidroclorotiazida, un diurético, bajo la marca Aldactazida, el cual hemos designado como **No Usar**.

La espironolactona se comercializó por primera vez en EE UU en 1960 y está aprobada por la FDA para el tratamiento de determinados pacientes con alguno de los siguientes trastornos:

- insuficiencia cardíaca de moderada a grave
- hipertensión (tensión arterial alta)
- edema (hinchazón) debido a cirrosis hepática
- aldosteronismo primario (producción excesiva de la hormona aldosterona por las glándulas suprarrenales) [1].

Interacciones que causan hiperpotasemia

El uso concomitante (simultáneo) de espironolactona con muchos otros medicamentos puede provocar hiperpotasemia (niveles elevados de potasio en la sangre), que puede dar lugar a alteraciones del ritmo cardíaco potencialmente peligrosas (ver el Cuadro). La lista de tales medicamentos incluye inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA), otros diuréticos ahorradores de potasio, el inhibidor de renina aliskiren (Tekturna) y antiinflamatorios no esteroideos (AINE)[2,3].

Los inhibidores de la ECA son una clase amplia de medicamentos aprobados por la FDA para tratar la hipertensión. Ciertos inhibidores de la ECA también están aprobados para tratar uno o más de los siguientes problemas: insuficiencia cardíaca, infartos de miocardio, otras enfermedades cardiovasculares y la enfermedad renal diabética.

Los ARA son otra clase de fármacos utilizados para tratar la hipertensión. Algunos ARA también se utilizan para tratar la insuficiencia cardíaca y ralentizar la progresión de la enfermedad renal crónica.

Al igual que la espironolactona, otros diuréticos ahorradores de potasio se utilizan para tratar a algunos pacientes con hipertensión e insuficiencia cardíaca. Es importante señalar que nunca se deben administrar simultáneamente dos diuréticos ahorradores de potasio diferentes, ya que el riesgo de hiperpotasemia es demasiado elevado.

Por último, el aliskiren también se utiliza para tratar la hipertensión; inhibe la renina, la sustancia que eleva la presión sanguínea.

Los inhibidores de la ECA, los ARA, los diuréticos ahorradores de potasio y el aliskiren actúan sobre una vía biológica

fundamental para la regulación de la presión arterial y el equilibrio de sodio y potasio en el cuerpo, que se conoce como sistema renina-angiotensina-aldosterona. El bloqueo de cualquier parte de este sistema provoca una disminución de la excreción de potasio en la orina. La combinación de cualquiera de estos

medicamentos potencia estos efectos sobre la excreción de potasio en la orina, aumentando así el riesgo de hiperpotasemia. Los pacientes que toman espironolactona concomitantemente con cualquiera de estos otros medicamentos se deben someter a controles periódicos del nivel de potasio en la sangre.

Ejemplos de medicamentos orales que pueden causar hiperpotasemia al tomarse concomitantemente con la espironolactona

Categoría del medicamento	Nombre genérico del medicamento (Marca[s])
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina	benazepril (Lotensin)* captopril (solo genérico)* enalapril (Epaned, Vasotec)* lisinopril (Prinivil, Qbrelis, Zestril)* moexipril (solo genérico)* perindopril (solo genérico)* quinapril (Accupril)* ramipril (Altace)* trandolapril (solo genérico)*
Antagonistas de los receptores de la angiotensina	azilsartan (Edarbi)* candesartán (Atacand)* irbesartán (Avapro)* losartán (Cozaar)* olmesartán (Benicar)** telmisartán (Micardis)* valsartán (Diovan)*
Antiinflamatorio no esteroideo	celecoxib (Celebrex, Elyxyb)** diclofenaco (Cambia, Cataflam, Zipsor)** diflunisal (solo genérico)** etodolaco (solo genérico)* fenoprofeno (Nalfon)* flurbiprofeno (solo genérico) ibuprofeno (Advil, Midol Liquid Gels, Motrin IB, Tab-Profen) indometacina (Indocin)** ketoprofeno (solo genérico) ketorolaco (solo genérico)** ácido mefenámico (Ponstel)* meloxicam (Mobic)** nabumetona (solo genérico)* naproxeno (Aleve, Anaprox DS, EC-Naprosyn, Naprelan, Naprosyn) piroxicam (Feldene)** sulindac (solo genérico)*
Diuréticos ahorradores de potasio	amilorida (Midamor) eplerenona (Inspra)* triamtereno (Dyrenium)**
Inhibidor de renina	aliskiren (Tekturna)*

† Los productos combinados de marca que contienen otros ingredientes activos fueron excluidos.

*Designado como Uso Limitado por Worst Pills, Best Pills Noticias

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

AINE

Los AINE —como el ibuprofeno (Advil, Midol Liquid Gels, Motrin IB, TAB-Profen) y el naproxeno (Aleve, Anaprox DS, EC-Naprosyn, Naprelan, Naprosyn), que se venden tanto con receta como sin ella—, se utilizan frecuentemente para tratar el dolor y la inflamación causados por la artritis, así como para

tratar una amplia gama de otras enfermedades.

Además de aumentar el riesgo de hiperpotasemia, el uso concomitante de AINE, en algunos pacientes puede reducir los efectos diuréticos de la espironolactona, perjudicando así su efectividad en el tratamiento de la hipertensión, la insuficiencia

cardíaca y el edema debido a la cirrosis. Este uso concomitante también puede causar daño renal.

Litio (Litobid)

El litio es un estabilizador del estado de ánimo que se utiliza para tratar el trastorno bipolar (también conocido como depresión maníaca), una enfermedad mental crónica que provoca cambios inusuales en el estado de ánimo, la energía y los niveles de actividad.

El uso de la espironolactona en combinación con el litio puede hacer que los niveles de litio en la sangre aumenten hasta alcanzar niveles tóxicos. Náuseas, diarrea, vómitos, pérdida de apetito, somnolencia, debilidad muscular y disminución en la coordinación son signos tempranos de intoxicación por litio. Con el aumento de los niveles de litio en la sangre, los pacientes pueden experimentar mareo, ataxia (deterioro importante del control muscular o de la coordinación de los movimientos voluntarios), dificultad para hablar, visión borrosa, tinnitus (percepción de ruidos o zumbidos en los oídos) y un marcado aumento en la producción de orina. La intoxicación grave por litio puede provocar convulsiones, coma, alteraciones del ritmo cardíaco e incluso la muerte.

Los pacientes que toman espironolactona concomitantemente con el litio deben someterse a análisis de sangre periódicos para revisar los niveles de litio, y su dosis de litio se debe ajustar para

mantener los niveles de litio en la sangre en el rango deseado. Se debe vigilar de cerca a estos pacientes para detectar síntomas de intoxicación por litio.

Qué hacer

Si necesita tratamiento con espironolactona, revise sus otros medicamentos con su médico para valorar las interacciones farmacológicas potencialmente significativas. Si está tomando medicamentos que interactúan con la espironolactona, es posible que tenga que ajustar la dosis de estos medicamentos o someterse a un control más frecuente de los niveles en sangre de estos mismos medicamentos o de sus niveles de potasio en sangre y de la función renal, o su médico puede aconsejarle que tome un medicamento diferente. Tenga en cuenta que otros medicamentos que no se han mencionado en este artículo también pueden tener interacciones peligrosas con la espironolactona.

Referencias

1. Pfizer. Label: spironolactone (ALDACTONE). June 2020. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/012151s077lbl.pdf. Accessed August 4, 2022.
2. IBM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Search term: "spironolactone." Accessed August 4, 2022.
3. Pfizer. Label: spironolactone (ALDACTONE). June 2020. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/012151s077lbl.pdf. Accessed August 4, 2022.

Interacciones importantes del antidepresivo citalopram (Celexa) con otros medicamentos

(Important Drug Interactions for the Antidepressant Citalopram [CELEXA])

Worst Pills, Best Pills, octubre de 2022

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos 2023; 26 (2)*

Tags: amiodarona, aripiprazol, clorpromazina, cimetidina, donepezilo, dronedarona, eritromicina, fluconazol, haloperidol, hidroxiloroquina, ketoconazol, lofexidina, metadona, moxifloxacino, nelfinavir, pimizida, posaconazol, quinidina, risperidona, tacrolimus, tioridazina, ziprasidona síndrome serotoninérgico,

Los pacientes que toman el antidepresivo citalopram (Celexa) —frecuentemente prescrito—, deben saber que tiene interacciones clínicamente importantes y potencialmente peligrosas con muchos otros medicamentos de venta con receta y de venta libre.

El citalopram, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), fue aprobado inicialmente por la FDA en 1998 para el tratamiento de la depresión mayor en adultos [1]. El Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen ha designado a los ISRS como medicamentos de Uso Limitado. Para los pacientes que necesitan tratamiento farmacológico para la depresión mayor, los ISRS, tales como el citalopram, son medicamentos de primera elección [2].

Mayor riesgo de arritmias mortales [3, 4]

El citalopram puede provocar una prolongación del intervalo QT —un cambio en la actividad eléctrica del corazón que puede dar lugar a una alteración letal del ritmo cardíaco llamada torsades de pointes, que puede causar paro cardíaco y muerte súbita—.

Numerosos medicamentos orales, cuando se utilizan concomitantemente (al mismo tiempo) con citalopram, aumentan

aún más el riesgo de prolongación del intervalo QT (véanse los ejemplos en el Cuadro 1). Dichos fármacos incluyen ciertos medicamentos utilizados para tratar las arritmias, la enfermedad de Alzheimer, infecciones bacterianas, micosis, la infección por VIH, el trastorno por abuso de opiáceos, dolor y psicosis, entre otras patologías.

Para varios de estos medicamentos, el riesgo de prolongación del intervalo QT y de arritmias potencialmente mortales es tan elevado que no se deben tomar concomitantemente con citalopram.

Interacciones con medicamentos que incrementan el riesgo de sangrado [5,6]

El citalopram, al igual que otros ISRS, puede aumentar el riesgo de sangrado en el tracto gastrointestinal y otras zonas. El uso concomitante de citalopram con cualquiera de los siguientes medicamentos aumenta aún más este riesgo de sangrado (excluimos las marcas de productos combinados):

- aspirina (Bayer Aspirin, Durlaza, Ecotrin, Vazalore)
- otros antiinflamatorios no esteroideos, incluido el ibuprofeno (Advil, Midol Liquid Gels, Motrin IB, TAB-Profen) y el naproxeno (Aleve, Anaprox DS, EC-Naprosyn, Naprelan, Naprosyn)
- anticoagulantes como la warfarina (Coumadin, Jantoven)

- antiagregantes plaquetarios como el clopidogrel (Plavix)

Cuadro 1: Ejemplos de medicamentos orales que pueden aumentar el riesgo de arritmias cardíacas mortales al tomarse concomitantemente con citalopram

Generic Name	Brand Name(s)†	Drug Class
amiodarona*	Pacerone	Medicamento para las arritmias
aripiprazol*	Abilify	Antipsicótico
clorpromazina*	Solo genérico	Antipsicótico
cimetidina	Tagamet HB	Antagonista H2
donepezilo**	Aricept	Medicamento para la enfermedad de Alzheimer
dronedarona**	Multaq	Medicamento para las arritmias
eritromicina	E.E.S., E.E.S. 400, Ery-TAB, Eryc, Eryped	Antibiótico
fluconazol	Diflucan	Fármaco antifúngico
haloperidol*	Solo genérico	Antipsicótico
hidroxicloroquina	Plaquenil	Medicamento para la malaria, artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico
ketoconazol**	Solo genérico	Fármaco antifúngico
lofexidina	Lucemyra	Fármaco para el síndrome de abstinencia a los opiáceos
metadona*	Methadose	Opioide para el dolor, trastorno por abuso de opioides
moxifloxacino**	Solo genérico	Antibiótico
nelfinavir	Viracept	Medicamento antiviral para infección por VIH
pimozida	Solo genérico	Medicamento para el síndrome de Tourette
posaconazol	Noxafil	Fármaco antifúngico
quinidina*	Solo genérico	Medicamento para las arritmias
risperidona*	Risperdal	Antipsicótico
tacrolimus	Astagraf XL, Envarsus XR, Prograf	Inmunosupresor/medicamento usado en trasplante de órganos
tioridazina**	Solo genérico	Antipsicótico
ziprasidona**	Geodon	Antipsicótico

† Los productos combinados de marca que contienen otros ingredientes activos fueron excluidos.

*Designado como Uso Limitado por Worst Pills, Best Pills Noticias

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

Cuadro 2: Ejemplos de medicamentos orales que aumentan el riesgo de síndrome serotoninérgico al tomarse concomitantemente con citalopram

Generic Name	Brand Name(s)†	Drug Class
amitriptilina**	Solo genérico	Antidepresivo tricíclico
amoxapina**	Solo genérico	Antidepresivo tricíclico
bupiriona*	Solo genérico	Ansiolítico
desipramina*	Norpramin	Antidepresivo tricíclico
doxepina**	Silenor	Antidepresivo tricíclico
fentanilo*	Actiq, Fentora, Subsys	Opioide
imipramina**	Tofranil	Antidepresivo tricíclico
isocarboxazida*	Marplan	Inhibidor de la monoaminoxidasa
linezolid	Zyvox	Antibiótico
litio*	Lithobid	Medicamento para el trastorno bipolar
meperidina*	Solo genérico	Opioide
nortriptilina*	Pamelor	Antidepresivo tricíclico
fenelzina*	Nardil	Inhibidor de la monoaminoxidasa
rasagilina*	Azilect	Inhibidor de la monoaminoxidasa
selegilina*	Emsam, Zelapar	Inhibidor de la monoaminoxidasa
tramadol**	Conzip, Qdolo, Ultram	Opioide
tranilcipromina*	Parnate	Inhibidor de la monoaminoxidasa

† Los productos combinados de marca que contienen otros ingredientes activos fueron excluidos.

*Designado como Uso Limitado por Worst Pills, Best Pills Noticias

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

Interacciones que aumentan el riesgo de síndrome serotoninérgico

El citalopram y otros ISRS en raras ocasiones pueden causar el síndrome serotoninérgico, un problema que podría ser mortal y que causa agitación, confusión, alucinaciones, taquicardia, presión alta, fiebre, escalofríos, sudoración, náuseas, vómito, diarrea y rigidez muscular. En casos graves, este síndrome puede provocar convulsiones y coma.

El riesgo de síndrome serotoninérgico aumenta cuando el citalopram se toma concomitantemente con otros medicamentos que provocan niveles elevados de serotonina en el organismo (véase en el Cuadro 2 una lista de ejemplos). Entre estos fármacos se incluyen los inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO), que se utilizan para tratar la depresión o la enfermedad de Parkinson, según el tratamiento; el litio (Lithobid), que se utiliza para tratar el trastorno bipolar; ciertos opioides; y los antidepresivos tricíclicos, entre otros. En el caso de los inhibidores de la monoaminoxidasa y el antibiótico linezolid (Zyvox), el riesgo de síndrome serotoninérgico es tan grande que nunca se deben tomar concomitantemente con citalopram.

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

Qué hacer

Si necesita tratamiento con citalopram, revise todos sus otros medicamentos con su médico para evaluar si hay interacciones farmacológicas potencialmente significativas. Si está tomando un medicamento que interactúa con el citalopram, es posible que deba suspender o ajustar la dosis, o su médico puede aconsejarle que tome un medicamento diferente para su depresión u otro trastorno mental. Tenga en cuenta que otros medicamentos no mencionados en este artículo también pueden tener interacciones peligrosas con el citalopram.

Referencias

1. Allergan USA, Inc. Label: citalopram (CELEXA). February 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/020822s041lbl.pdf. Accessed July 20, 2022.
2. How effective are antidepressants for depression? *Worst Pills, Best Pills News*. February 2014. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/890>. Accessed July 20, 2022.
3. Allergan USA, Inc. Label: citalopram (CELEXA). February 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/020822s041lbl.pdf. Accessed July 20, 2022.
4. IBM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Search term: "citalopram." Accessed July 20, 2022.
5. Allergan USA, Inc. Label: citalopram (CELEXA). February 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/020822s041lbl.pdf. Accessed July 20, 2022.
6. IBM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Search term: "citalopram." Accessed July 20, 2022.

Interacciones del ISRS fluvoxamina con otros medicamentos (Important Drug Interactions for the SSRI Medication Fluvoxamine)

Worst Pills, Best Pills. diciembre de 2022

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos* 2023; 26 (2)

Tags: alosetrón, alprazolam, clozapina, diazepam, metadona, mexiletina, pimozida, ramelteón, tioridazina, tizanidina, triazolam, warfarina, Inhibidores de la MAO, antidepresivos tricíclicos, Luvox

Los pacientes que toman fluvoxamina (Luvox) —un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS)— deben saber que tiene interacciones clínicamente importantes con otros medicamentos de venta con receta y de venta libre. La FDA aprobó la fluvoxamina únicamente para el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo.

El Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen ha designado a la fluvoxamina como de **Uso Limitado**.

Interferencia con la descomposición de otros medicamentos [2, 3]

La fluvoxamina inhibe varias enzimas hepáticas que descomponen numerosos medicamentos (ver en el Cuadro una lista de ejemplos). Por lo tanto, el uso concomitante de la fluvoxamina con estos otros medicamentos puede incrementar la concentración en la sangre de los medicamentos con los que interactúa hasta alcanzar niveles tóxicos, pudiendo ocasionar efectos adversos graves.

Para varios de estos medicamentos, el riesgo de una interacción peligrosa es tan alto que no se deben tomar concomitantemente con fluvoxamina. Por ejemplo, la fluvoxamina nunca debe tomarse de forma concomitante con la tioridazina o la pimozida (ambos únicamente disponibles en forma genérica). Los elevados niveles de tioridazina o pimozida en la sangre pueden provocar una prolongación del intervalo QT —un cambio en la actividad eléctrica del corazón que puede producir a una alteración mortal en el ritmo cardíaco llamada torsades de pointes, que puede provocar paro cardíaco y muerte súbita—.

Otras interacciones importantes con otros medicamentos [4, 5]

Medicamentos que aumentan el riesgo de sangrado

Al igual que otros ISRS, la fluvoxamina puede aumentar el riesgo de sangrado en el tracto gastrointestinal y otras zonas. El uso concomitante de la fluvoxamina con cualquiera de los siguientes medicamentos aumenta aún más este riesgo de sangrado (las marcas comerciales de los productos combinados no aparecen en la lista):

- aspirina (Bayer Aspirina, Durlaza, Ecotrin, Vazalore)

- otros antiinflamatorios no esteroideos, incluyendo el ibuprofeno (Advil, Midol Liquid Gels, Motrin, Tab-Profen) y naproxeno (Aleve, Anaprox Ds, Naprelan, Naprosyn)
- clopidogrel (Plavix)
- warfarina (Jantoven)

Síndrome de la serotonina

En raras ocasiones, la fluvoxamina puede causar el síndrome de la serotonina, una afección potencialmente mortal caracterizada por agitación, confusión, alucinaciones, taquicardia, hipertensión, fiebre, escalofríos, sudoración, náuseas, vómitos, diarrea y rigidez muscular. En casos graves, el síndrome puede provocar convulsiones y coma.

El riesgo de síndrome de la serotonina aumenta cuando la fluvoxamina se toma de forma concomitante con otros medicamentos que causan niveles elevados de serotonina en el organismo (véase una lista de ejemplos en el Cuadro). Entre tales medicamentos se encuentran ciertos opiáceos, inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) para la depresión y antidepresivos tricíclicos, entre otros. En el caso de los inhibidores de la MAO y el antibiótico linezolid (Zyvox), el riesgo de síndrome de la serotonina es tan grande que jamás deben tomarse concomitantemente con fluvoxamina

El uso concomitante de fluvoxamina con el suplemento dietético Hierba de San Juan también aumenta el riesgo del síndrome de la serotonina.

Ejemplos de medicamentos orales que interactúan con la fluvoxamina

Nombre genérico	Marca(s)†	Tipo de medicamento
El uso concomitante de la fluvoxamina con los siguientes medicamentos puede ocasionar niveles peligrosamente altos de tales medicamentos en la sangre		
aloserón*	Lotronex	Medicamento para el syndrome del intestino irritable
alprazolam**	Xanax	Benzodiazepina
clozapina***	Clozaril, Versacloz	Antipsicótico
diazepam*	Valium	Benzodiazepina
metadona***	Methadose	Opiáceo
mexiletina***	Solo genérico	Medicamento para arritmias
pimozida	Solo genérico	Medicamento para el syndrome de Tourette
ramelteón***	Rozerem	Medicamento para el insomnio
tioridazina*	Solo genérico	Antipsicótico
tizanidina***	Zanaflex	Medicamento para la espasticidad
triazolam*	Halcion	Benzodiazepina
warfarina	Jantoven	Anticoagulante
El uso concomitante de la fluvoxamina con los siguientes medicamentos aumenta el riesgo del síndrome de la serotonina		
amitriptilina*	Solo genérico	Antidepresivo tricíclico
amoxapina*	Solo genérico	Antidepresivo tricíclico
bupiriona***	Solo genérico	Ansiolítico
doxepina*	Silenor	Antidepresivo tricíclico
fentanilo***	Actiq, Fentora	Opiáceo
imipramina*	Tofranil	Antidepresivo tricíclico
isocarboxazida***	Marplan	Inhibidor de la monoaminoxidasa
linezolid	Zyvox	Antibiótico
litio***	Lithobid	Medicamento para el trastorno bipolar
nortriptilina***	Pameler	Antidepresivo tricíclico
fenelzina***	Nardil	Inhibidor de la monoaminoxidasa
selegilina***	Zelapar	Inhibidor de la monoaminoxidasa
tramadol*	Conzip, Qdolo, Ultram	Opiáceo

† Los productos combinados de marca que contienen otros ingredientes activos fueron excluidos.

*Designado como Uso Limitado por Worst Pills, Best Pills Noticias

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

Qué hacer

Si necesita tratamiento con fluvoxamina, revise todos sus otros medicamentos con su médico para evaluar si existen interacciones farmacológicas potencialmente significativas. Si está tomando un medicamento que interactúa con la fluvoxamina, es posible que deba suspender o ajustar la dosis, o su médico puede aconsejarle que tome un medicamento diferente para su trastorno obsesivo-compulsivo. Tenga en cuenta que otros medicamentos no mencionados en este artículo también pueden tener interacciones peligrosas con la fluvoxamina.

Referencias

1. ANI Pharmaceuticals, Inc. Label: fluvoxamine (LUVOX). July 2021. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/021519s018lbl.pdf. Accessed October 5, 2022.
2. ANI Pharmaceuticals, Inc. Label: fluvoxamine (LUVOX). July 2021. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/021519s018lbl.pdf. Accessed October 5, 2022.
3. IBM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Search term: "fluvoxamine." Accessed October 5, 2022.

4. ANI Pharmaceuticals, Inc. Label: fluvoxamine (LUVOX). July 2021. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/021519s018lbl.pdf. Accessed October 5, 2022.

5. IBM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Search term: “fluvoxamine.” Accessed October 5, 2022.

Brivudina (Nervinex y Brivudina Aristo): **Recordatorio de interacción potencialmente mortal con antineoplásicos que contienen 5-fluoropirimidinas (capecitabina, 5-fluorouracilo, tegafur, floxuridina) y con flucitosina**

AEMPS, 20 de febrero de 2023

<https://www.aemps.gob.es/informa/brivudina-nervinex-y-brivudina-aristo-recordatorio-de-interaccion-potencialmente-mortal-con-antineoplasicos-que-contienen-5-fluoropirimidinas-capecitabina-5-fluorouracilo-tegafur-floxuridina-y/>

- La interacción entre brivudina y fluoropirimidinas (tales como capecitabina, 5-fluorouracilo, tegafur, floxuridina, flucitosina) es potencialmente mortal y nunca deben administrarse simultáneamente
- Debe respetarse un periodo de espera como mínimo de 4 semanas entre la finalización del tratamiento con brivudina y el inicio de la administración de fluoropirimidinas
- A pesar de las medidas informativas y de minimización de riesgos llevadas a cabo, se siguen notificando casos graves, incluyendo casos con desenlace mortal, derivados del uso concomitante de brivudina y fluoropirimidinas
- Es indispensable que antes de prescribir brivudina, el profesional médico se asegure de que el paciente no está recibiendo quimioterapia antineoplásica que contenga 5-fluoropirimidinas o flucitosina
- Al dispensar brivudina se debe informar al paciente y recordarle que lea detenidamente la advertencia y la tarjeta de información incluida en el envase, además del prospecto

Puede leer la información completa en el enlace que aparecen en el encabezado

Sotalol. **Interacciones importantes del sotalol con otros medicamentos** (*Important Drug Interactions for Sotalol*)

Worst Pills, Best Pills. enero de 2023

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos 2023; 26 (2)*

Tags: amiodarona, amitriptilina, amoxapina, aripiprazol, ciprofloxacina, citalopram, claritromicina, disopiramida, donepezilo, doxepina, eritromicina, escitalopram, fluconazol, haloperidol, hidroxicloquina, imipramina, ketoconazol, levofloxacina, metadona, moxifloxacino, nelfinavir, nortriptilina, ofloxacino, posaconazol, quinidina, ritonavir, solifenacina, tioridazina, venlafaxina, ziprasidona

Los pacientes que toman el medicamento sotalol (Betapace, Betapace AF, Sorine, Sotylize) deben saber que tiene interacciones clínicamente importantes y potencialmente peligrosas con muchos otros medicamentos de venta con receta.

El sotalol, que se comercializa en EE UU desde hace tres décadas, pertenece a la familia de medicamentos denominados betabloqueantes y está aprobado por la FDA para el tratamiento de ciertos tipos de trastornos del ritmo cardíaco potencialmente mortales, como la taquicardia ventricular [1]. También está aprobado para mantener un ritmo cardíaco normal en pacientes que han padecido fibrilación auricular (un trastorno frecuente del ritmo cardíaco caracterizado por una frecuencia cardíaca irregular y a menudo rápida) o aleteo auricular.

Mayor riesgo de alteraciones mortales del ritmo cardíaco [2, 3]

El sotalol puede provocar una prolongación del intervalo QT — un cambio en la actividad eléctrica del corazón, que puede dar lugar a una alteración mortal del ritmo cardíaco llamada torsades de pointes, la cual puede provocar un paro cardíaco y muerte súbita—.

Numerosos medicamentos orales, cuando se utilizan de forma concomitante (al mismo tiempo) con el sotalol, aumentan aún

más el riesgo de prolongación del intervalo QT, ya que también lo generan directamente (véanse ejemplos en el Cuadro 1). Dichos fármacos incluyen ciertos medicamentos para tratar la enfermedad de Alzheimer, infecciones bacterianas, depresión, micosis, trastornos del ritmo cardíaco, infección por VIH, trastorno por consumo de opiáceos, vejiga hiperactiva, dolor y psicosis, entre otros trastornos.

Para varios de estos medicamentos, el riesgo de prolongación del intervalo QT y de arritmias potencialmente mortales es tan elevado que no deben tomarse concomitantemente con el sotalol.

La hipopotasemia (nivel bajo de potasio en la sangre) aumenta el riesgo de desarrollar una prolongación del intervalo QT. Por lo tanto, los pacientes que toman diuréticos (píldoras de agua) que pueden causar hipopotasemia por un aumento de la excreción de potasio en la orina —como los diuréticos tiazídicos (por ejemplo, clortalidona [Thalitone], hidroclorotiazida [Microzide] y metolazona [disponible solo en genérico]) y los diuréticos del asa (por ejemplo, bumetanida [Bumex], ácido etacrínico [Edecrin] y furosemida [Lasix])— necesitan monitorear sus niveles de potasio antes y durante el tratamiento con sotalol.

En el Cuadro 2, se listan ejemplos de otros fármacos que tienen interacciones clínicamente importantes con el sotalol.

Medicamentos que disminuyen la frecuencia cardíaca. Hay muchos medicamentos que pueden disminuir la frecuencia cardíaca. Tomar estos medicamentos concomitantemente con el sotalol puede suscitar una frecuencia cardíaca peligrosamente lenta y una presión arterial baja, lo cual puede provocar mareos y desmayos.

Cuadro 1: Ejemplos de medicamentos orales que pueden aumentar el riesgo de arritmias mortales cuando se toman concomitantemente con el sotalol.

Nombre genérico	Marca(s)†	Categoría del medicamento
amiodarona*	Pacerone	Medicamento para trastornos del ritmo cardíaco
amitriptilina**	Solo genérico	Antidepresivo
amoxapina**	Solo genérico	Antidepresivo
aripiprazol*	Abilify	Antipsicótico
ciprofloxacina*	Cipro	Antibiótico
citalopram*	Celexa	Antidepresivo
claritromicina*	Solo genérico	Antibiótico
disopiramida*	Norpace	Medicamento para trastornos del ritmo cardíaco
donepezilo**	Aricept	Medicamento para la enfermedad de Alzheimer
doxepina**	Silenor	Antidepresivo
eritromicina	E.E.S., E.E.S. 400, Ery-TAB, Eryc, Eryped, Erythrocin Stearate	Antibiótico
escitalopram*	Lexapro	Antidepresivo
fluconazol	Diflucan	Fármaco antifúngico
haloperidol*	Solo genérico	Antipsicótico
hidroxicloroquina	Plaquenil	Medicamento para la malaria, artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico
imipramina**	Tofranil	Antidepresivo
ketoconazol**	Solo genérico	Fármaco antifúngico
levofloxacina*	Solo genérico	Antibiótico
metadona*	Methadose	Opioide para el dolor, trastorno por abuso de opioides
moxifloxacino**	Solo genérico	Antibiótico
nelfinavir	Viracept	Medicamento antiviral para infección por VIH
nortriptilina*	Pamelor	Antidepresivo
ofloxacino*	Solo genérico	Antibiótico
posaconazol	Noxafil	Fármaco antifúngico
quinidina*	Solo genérico	Medicamento para trastornos del ritmo cardíaco
ritonavir	Norvir	Medicamento antiviral para infección por VIH
solifenacina*	Vesicare	Medicamento para la vejiga hiperactiva
tioridazina**	Solo genérico	Antipsicótico
venlafaxina*	Effexor XR	Antidepresivo
ziprasidona**	Geodon	Antipsicótico

† Los productos combinados de marca que contienen otros ingredientes activos fueron excluidos.

*Designado como *Uso Limitado por Worst Pills, Best Pills*

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

Entre los ejemplos, se incluyen otros betabloqueantes, que, dependiendo del fármaco, se utilizan para tratar arritmias, angina de pecho (dolor o presión en el pecho que suele extenderse a los hombros, brazos y cuello y que es ocasionado por un flujo sanguíneo inadecuado al corazón), insuficiencia cardíaca, hipertensión (presión arterial alta), ataques cardíacos o migrañas; los bloqueadores de los canales de calcio diltiazem (Cardizem, Cartia XT, Taztia XT, Tiazac) y el verapamilo (Calan SR, Verelan), que se utilizan para tratar la hipertensión y la angina de pecho; el medicamento para hipertensión clonidina (Catapres-TTS, Kapvay, Nexiclon XR); y digoxina (Lanoxin), que se utiliza para tratar la fibrilación auricular y la insuficiencia cardíaca.

Beta agonistas. En los pacientes que toman sotalol concomitantemente con beta agonistas inhalados utilizados para tratar el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica,

como el salbutamol (Accuneb, Proair Digihaler, Proair HFA, Proventil-HFA y otros), el sotalol puede disminuir la eficacia de los beta agonistas. Como consecuencia, puede ser necesario tomar dosis más altas de los beta agonistas para garantizar un tratamiento adecuado.

Qué hacer

Si necesita tratamiento con sotalol, revise todos sus otros medicamentos con su médico para evaluar si existen interacciones farmacológicas potencialmente importantes. Si está tomando un medicamento que interactúa con el sotalol, es posible que su médico le recomiende suspender o ajustar la dosis o que le aconseje tomar un medicamento diferente al sotalol para su problema cardíaco. Tenga en cuenta que otros medicamentos no mencionados en este artículo también pueden tener interacciones peligrosas con el sotalol.

Cuadro 2: Examples of Other Drugs That Have Clinically Important Interactions With Sotalol

Generic Name	Brand Name(s)†	Drug Class
acebutolol	generic only	Betabloqueante
salbutamol	Accuneb, Proair Digihaler, Proair HFA, Proventil-HFA and others	Beta agonista
atenolol	Tenormin	Betabloqueante
betaxolol	generic only	Betabloqueante
bisoprolol	generic only	Betabloqueante
carvedilol	Coreg	Betabloqueante
clonidina**	Catapres-TTS, Kapvay, Nexiclon XR	Medicamento para la hipertensión
digoxina	Lanoxin	Medicamento para la insuficiencia cardíaca y la fibrilación auricular
diltiazem*	Cardizem, Cartia XT, Taztia XT, Tiazac	Bloqueador de los canales de calcio
labetalol	Trandate	Betabloqueante (y alfabloqueante)
Levalbuterol	Xopenex	Beta agonista
metoprolol	Kaspargo Sprinkle, Lopressor, Toprol-XL	Betabloqueante
nadolol	Corgard	Betabloqueante
nebivolol*	Bystolic	Betabloqueante
pindolol	generic only	Betabloqueante
propranolol	Hemangeol, Inderal LA, Innopran XL	Betabloqueante
timolol	generic only	Betabloqueante
verapamilo	Calan SR, Verelan	Bloqueador de los canales de calcio

† Los productos combinados de marca que contienen otros ingredientes activos fueron excluidos.

*Designado como *Uso Limitado* por Worst Pills, Best Pills Noticias

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

Referencias

1. Covis Pharma. Label: sotalol (BETAPACE, BETAPACE AF). June 2021. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/019865s022lbl.pdf. Accessed October 31, 2022.
2. IBM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Search terms: "sotalol hydrochloride." Accessed October 31, 2022.
3. Covis Pharma. Label: sotalol (BETAPACE, BETAPACE AF). June 2021. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/019865s022lbl.pdf. Accessed October 31, 2022.
4. IBM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Search terms: "sotalol hydrochloride." Accessed October 31, 2022.
5. Covis Pharma. Label: sotalol (BETAPACE, BETAPACE AF). June 2021. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/019865s022lbl.pdf. Accessed October 31, 2022.

Precauciones

Los fármacos antiepilépticos se asocian con un mayor riesgo de enfermedad de Parkinson

Batya Swift Yasgur

Medscape, 6 de enero de 2023

<https://espanol.medscape.com/verarticulo/5910250>

Los antiepilépticos se asocian con un mayor riesgo de enfermedad de Parkinson, sugiere una nueva investigación [1].

Utilizando datos del Biobanco del Reino Unido, los investigadores compararon a más de 1.400 personas diagnosticadas con enfermedad de Parkinson con un grupo control equiparado sin enfermedad, y encontraron un riesgo considerablemente mayor de desarrollar enfermedad de Parkinson entre quienes habían tomado antiepilépticos, en comparación con quienes no lo habían hecho.

Hubo una tendencia a que el riesgo de enfermedad de Parkinson se asociara con un mayor número de prescripciones y uso de fármacos antiepilépticos.

"Utilizando datos del Biobanco, observamos una asociación entre los antiepilépticos recetados con mayor frecuencia en el Reino Unido y la enfermedad de Parkinson", dijo a *Medscape Noticias Médicas* el autor principal, Dr. Alastair Noyce, PhD, profesor de neurología y neuroepidemiología y neurólogo consultor honorario de la Queen Mary University, en Londres, Reino Unido.

"Esta es la primera vez que se lleva a cabo un estudio exhaustivo de la relación entre los fármacos antiepilépticos y la enfermedad de Parkinson", señaló el Dr. Noyce.

Agregó que los hallazgos no tienen implicaciones clínicas inmediatas, "pero definitivamente se necesitan más estudios, ya que es una observación interesante realizada en un entorno de investigación".

El estudio fue publicado en versión electrónica el 27 de diciembre en JAMA Neurology [1].

Asociación plausible, pero poco clara

Estudios observacionales recientes han encontrado una "asociación temporal" entre la epilepsia y la enfermedad de Parkinson, pero el mecanismo subyacente a esta asociación "no está claro", escribieron los autores.

Es "plausible" que los fármacos antiepilépticos "puedan explicar una parte o la totalidad de la asociación aparente entre la epilepsia y la enfermedad de Parkinson" y que los trastornos del movimiento sean posibles efectos secundarios de los fármacos antiepilépticos, pero la asociación entre los fármacos antiepilépticos y la enfermedad de Parkinson "no está bien estudiada", por lo que sigue estando "poco claro" si los fármacos antiepilépticos juegan un papel en la asociación.

"Previamente informamos una asociación entre la epilepsia y la enfermedad de Parkinson en diferentes bases de datos. Aquí queríamos ver si se podía explicar por una asociación con los fármacos utilizados para tratar la epilepsia en lugar de con la epilepsia *per se*", explicó el Dr. Noyce.

¿Son los fármacos antiepilépticos los culpables?

Los investigadores utilizaron información del Biobanco del Reino Unido, un estudio de cohortes longitudinal con más de 500.000 participantes, así como datos asociados de atención primaria sobre fármacos, para hacer un estudio anidado de casos

y controles y así investigar esta posible asociación. Los participantes tenían entre 40 y 69 años, y fueron reclutados entre 2006 y 2010.

Los investigadores compararon a 1.433 personas diagnosticadas con enfermedad de Parkinson con 8.598 personas del grupo control aparejadas por edad, sexo, raza, etnia y nivel socioeconómico en una proporción de 6:1 (mediana de edad: 71 años; rango intercuartil: 65 a 75 años; 60,9% hombres; 97,5% de raza blanca).

De los que tenían enfermedad de Parkinson, a 4,3% se le había recetado un fármaco antiepiléptico antes de la fecha de diagnóstico de la enfermedad de Parkinson, en comparación con 2,5% en el grupo control; 4,4% había sido diagnosticado con epilepsia, en comparación con 1% de las personas del grupo control.

La evidencia más fuerte fue para la asociación entre lamotrigina, levetiracetam y valproato de sodio y la enfermedad de Parkinson. Hubo "evidencia más débil" para la carbamazepina, aunque todos los fármacos antiepilépticos se asociaron con un mayor riesgo de enfermedad de Parkinson.

[Puede seguir leyendo el resto del artículo en el enlace del encabezado](#)

Referencia

1. Belete D, Jacobs BM, Simonet C, et al. Association Between Antiepileptic Drugs and Incident Parkinson Disease. *JAMA Neurol.* 2023;80(2):183–187. doi:10.1001/jamaneurol.2022.4699

Benzodiazepinas: glaucoma agudo de ángulo cerrado

Rev Prescrire 2023; 32 (244): 19

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos* 2023; 26 (2)

Tags: ángulo iridocorneal, presión ocular, ceguera

- Un estudio epidemiológico realizado en Corea del Sur ha demostrado que el uso reciente de benzodiazepinas se asocia a un riesgo aproximadamente 40% mayor de padecer glaucoma de ángulo cerrado.

El ángulo iridocorneal —localizado en la cámara anterior del ojo— es el lugar de drenaje del humor acuoso. Si se cierra completamente por cualquier motivo (por ejemplo, por el uso de anticolinérgicos o porque el cristalino es demasiado grande, etc.), la presión intraocular aumenta rápidamente, lo que suele provocar dolor ocular agudo, pérdida de la agudeza visual, náuseas y vómitos. Este episodio agudo se denomina "glaucoma agudo de ángulo cerrado" [1].

Es una emergencia médica que se debe tratar bajando la presión intraocular para aliviar el dolor y prevenir la ceguera [1-3]. Los casos de ángulo iridocorneal estrecho propenso a la obstrucción son más frecuentes en mujeres que en hombres, en los de origen asiático más que en los europeos, y en adultos mayores [1].

En 2020, un estudio que utilizó la base de datos de un seguro médico que cubre a toda la población de Corea del Sur investigó el posible vínculo entre la exposición a benzodiazepinas y la aparición del glaucoma agudo de ángulo cerrado [4].

¿Ataques más frecuentes con el uso de benzodiazepinas? Este fue un estudio de casos cruzado, es decir, en el que cada paciente actuó como su propio control. Incluyó a 6.709 adultos, mayores de 20 años, que habían recibido tratamiento por un primer ataque de glaucoma agudo de ángulo cerrado entre el 1 de enero de 2013 y el 31 de diciembre de 2016, y que habían recibido al menos una prescripción de una benzodiazepina algún tiempo antes [4]. El 61% de los pacientes tenían entre 65 y 84 años, y el 80% eran mujeres.

Las benzodiazepinas que se prescribieron con más frecuencia fueron el *diazepam* (aproximadamente 4.300 veces) y el *alprazolam* (aproximadamente 2.800 veces). Las prescripciones de benzodiazepinas se registraron durante los 30 días previos al primer ataque de glaucoma agudo de ángulo cerrado y durante los tres períodos de control de 30 días, el último de los cuales habría terminado al menos 30 días antes del período que culminó en un ataque de glaucoma agudo de ángulo cerrado. Casi todos los pacientes estaban tomando otros medicamentos que los ponían en riesgo de padecer glaucoma agudo de ángulo cerrado [2,4,5].

Tras ajustar por varios factores de confusión (en especial los tratamientos concomitantes, la edad y el sexo), se observó un aumento estadísticamente significativo del riesgo de padecer un

primer ataque de glaucoma agudo de ángulo cerrado después de la exposición a una benzodiazepina, con un riesgo relativo (RR) estimado a partir de la razón de probabilidades de 1,4 (intervalo de confianza del 95% [IC95]: 1,3 a 1,5). La elección de la benzodiazepina o su semivida de eliminación plasmática no afectaron significativamente los resultados observados [4].

Otro estudio con resultados consistentes. Usando la misma base de datos, este equipo hizo un estudio de casos y controles con una población de pacientes de 60 años o mayores que cubrió el período entre 2002 y 2013. Solo un pequeño número de pacientes estaba tomando anticolinérgicos o simpaticomiméticos, con una frecuencia de exposición similar en ambos grupos [6]. Los resultados apoyan los del estudio anterior.

Nuestra revisión bibliográfica no identificó otros estudios epidemiológicos que analizaran la asociación entre el uso de benzodiazepinas y la aparición de glaucoma agudo de ángulo cerrado [4,6].

Estrechamiento del ángulo iridocorneal debido a la relajación del músculo de la pupila. Las benzodiazepinas son un grupo homogéneo en cuanto a su actividad farmacológica. Tienen propiedades sedantes, amnésicas, hipnóticas, ansiolíticas y relajantes musculares, y conllevan el riesgo de causar debilidad muscular con algunos síntomas que incluyen trastornos de la contracción muscular de la pupila y la micción [7].

Las benzodiazepinas tienen actividad gabaérgica. Los gabapentínicos, *gabapentina* y *pregabalina*, pueden provocar la dilatación de la pupila (midriasis) [8]. Se puede proponer que las benzodiazepinas, al actuar como relajantes musculares sobre el esfínter de la pupila, pueden provocar midriasis y así afectar el drenaje del humor acuoso en el ángulo iridocorneal [4].

Otros medicamentos midriáticos tienen el riesgo conocido de causar glaucoma agudo de ángulo cerrado, particularmente en las personas con un ángulo iridocorneal estrecho congénito. Estos

medicamentos incluyen especialmente a los anticolinérgicos y los alfa simpaticomiméticos (por ejemplo, los antidepresivos como la *venlafaxina*, los vasoconstrictores como la *pseudoefedrina*, los anfetamínicos como el *metilfenidato*, y la *adrenalina*) [2]. La *levodopa* y el *topiramato* (un antiépiléptico) también pueden causar midriasis [5].

En la práctica, este tipo de estudio no puede demostrar una relación de causa-efecto. Sin embargo, estos datos justifican que se tomen precauciones. El glaucoma agudo de ángulo cerrado es una emergencia médica [2]. Su gravedad justifica evitar el uso de benzodiazepinas para tratar a pacientes con un historial de ataques agudos que no se hayan sometido a un procedimiento preventivo (por ejemplo, láser o quirúrgico) para tratar el ojo afectado. De manera más general, es recomendable evitar combinar medicamentos que tienen efectos midriáticos, sobre todo en los pacientes mayores de 60 años.

Revisión de la literatura hasta el 26 de julio de 2022

1. "European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 5th Edition" *Br J Ophthalmol* 2020; **105** (suppl 1): 169 pages.
2. Prescrire Rédaction "Fiche E15d. Glaucomes aigus par fermeture de l'angle médicamenteux" *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2022.
3. Weizer JS et al. "Angle-closure glaucoma" UpToDate. www.uptodate.com accessed 9 June 2022: 24 pages.
4. Kim WJ et al. "Benzodiazepine use and risk of acute angle-closure glaucoma: a population-based case-crossover study" *Drug Saf* 2020; **43** (6): 539-547 + supplementary appendix: 2 pages.
5. Prescrire Rédaction "Patients ayant un angle iridocornéen étroit" *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2022.
6. Park MY et al. "Association between use of benzodiazepines and occurrence of acute angle-closure glaucoma in the elderly: a population-based study" *J Psychosom Res* 2019; **122**: 1-5.
7. Prescrire Rédaction "Benzodiazépines et apparentés" *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2022.
8. Prescrire Rédaction "Gabapentine et prégabaline" *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2022.

El cannabis podría interferir en el embarazo - Un estudio retrospectivo halla vínculos entre la exposición al cannabis y mayores tasas de mortinatalidad y trastornos hipertensivos (*Cannabis May Interfere With Pregnancy*)

— Retrospective study finds exposure linked with higher rates of stillbirth, hypertensive disorders)

Ed Susman, Contributing Writer,

MedPage Today, February 10, 2023

<https://www.medpagetoday.com/meetingcoverage/smf/103063>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos* 2023; 26 (2)

Tags: marihuana, medicamentos en el embarazo, teratogenia, fármacos en el embarazo

Según información retrospectivos de un estudio multicéntrico, los eventos adversos por consumo de cannabis durante el embarazo parecen ser más frecuentes cuando el futuro bebe estuvo expuesto al cannabis durante las primeras fases del embarazo.

Entre más de 9.000 embarazos, el criterio de valoración primario, que era una variable compuesta que incluía recién nacido pequeño para la edad gestacional, parto prematuro indicado médicamente, mortinato o trastornos hipertensivos del embarazo se produjo en el 27,4% del grupo expuesto al cannabis, en

comparación con el 18,1% del grupo no expuesto (P<0,001), informó Torri Metz, MD, MS, de la Universidad de Utah en Salt Lake City, en la reunión de la *Society for Maternal-Fetal Medicine en el Annual Pregnancy* [1].

Se trata de un estudio complementario a un estudio prospectivo de cohortes de mujeres nulíparas reclutadas en ocho centros estadounidenses entre 2010 y 2013, que utilizó muestras de orina congeladas recogidas entre las semanas 6 y 14 de gestación para analizar la exposición al cannabis.

"Queríamos estudiar específicamente el consumo de cannabis al principio del embarazo porque es cuando se está formando la placenta, y mucha de la información que tenemos actualmente

indica que el consumo de cannabis afecta a la placenta", dijo Metz. "Al permitir el uso recreativo de la marihuana en cada vez más estados necesitamos mejores datos, porque los pacientes están interesados en entender el riesgo del consumo de cannabis durante el embarazo para tomar una decisión informada".

Metz explicó que el sistema endocannabinoide natural regula el desarrollo de la placenta, lo que hace temer que la adicción al cannabis pueda comprometer ese sistema tan regulado.

Entre los componentes individuales del criterio de valoración primario, la mayoría fueron significativamente peores entre el grupo expuesto al cannabis:

- Recién nacido pequeño para la edad gestacional: 9,5% frente a 4,1% (P<0,001)
- Trastornos hipertensivos del embarazo: 15,9% frente a 13% (P=0,049)
- Mortinatos: 1,5% frente a 0,5% (P=0,003)
- Parto prematuro por indicación médica: 5,2% frente a 3,9% (P=0,141)

Según la Conferencia Nacional de Legislaturas Estatales (National Conference on State Legislatures), 37 estados han legalizado la marihuana con fines médicos y 21 estados la han legalizado para uso recreativo.

Basándose en las conclusiones del estudio, "los médicos deberían aconsejar a sus pacientes que dejen de consumir marihuana durante el embarazo", dijo a MedPage Today la doctora Cornelia Graves, directora médica de Medicina Materno Fetal de Tennessee y codirectora del Centro de Colaboración Cardíaca Perinatal de la Universidad de Tennessee en Nashville. "También se debe aconsejar a las pacientes que el uso precoz puede aumentar el riesgo de complicaciones en el embarazo".

Metformina durante el embarazo: posible riesgo de malformaciones

Rev Prescrire 2022; 42 (469): 828-830

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos* 2023; 26 (2)

Tags: diabetes, medicamentos en el embarazo, ovario poliquístico, malformaciones congénitas

- Las mujeres toman metformina principalmente para el tratamiento de la diabetes o, más raramente, para el síndrome de ovario poliquístico. La metformina atraviesa la barrera placentaria y alcanza concentraciones plasmáticas en el feto al menos tan altas como las de la madre. La metformina no fue teratogénica en estudios realizados en animales.
- A principios de 2022, se modificaron las Fichas Técnicas francesas de los medicamentos que contenían metformina para permitir su uso durante el embarazo, sola o en combinación con insulina.
- Un estudio finlandés publicado en 2022 no descartó la posibilidad de un mayor riesgo de malformaciones en niños expuestos a metformina durante el primer trimestre del embarazo.

"Hay que tener en cuenta que la consejería sobre el consumo de marihuana durante el embarazo es la misma que utilizamos para el consumo de tabaco en el embarazo: se recomienda dejar de fumar para evitar malos resultados en el embarazo", añadió Graves, que no participó en el estudio.

Metz señaló que la mayoría de las mujeres del estudio habían fumado marihuana u otros productos derivados del cannabis, ya que los comestibles de cannabis no habían penetrado mucho el mercado durante el periodo de tiempo en que se recogieron las muestras de orina congelada.

Ella y sus colegas accedieron a los datos recogidos en el *Nulliparous Pregnancy Outcomes Study: Monitoring Mothers-to-Be* (nuMoM2). La exposición al cannabis se determinó mediante un inmunoanálisis de orina para identificar 11-nor-9-carboxi-delta-9-tetrahidrocannabinol (THC-COOH), y los resultados positivos se confirmaron con cromatografía líquida acoplada a la espectrometría de masas.

De las 10.038 participantes en el ensayo, los investigadores incluyeron datos de 8.717 mujeres no expuestas al cannabis y de 540 mujeres cuya orina indicaba exposición durante su primera consulta clínica.

Las mujeres expuestas al cannabis tendían a ser más jóvenes: sólo el 8% tenía más de 30 años en el momento del parto, en comparación con el 37% de las mujeres que no mostraban signos de exposición al cannabis; las expuestas también tenían más probabilidades de ser negras no hispanas, solteras y nunca casadas, y de tener cobertura de seguro público.

Referencia

1. https://www.medpagetoday.com/meetingcoverage/smfm?_ga=2.154473848.1774366867.1682634661-165740170.1682634660
2. State Medical Cannabis Laws <https://www.ncsl.org/health/state-medical-cannabis-laws>

- Otros estudios de cohortes y un metaanálisis no hallaron un aumento del riesgo de malformaciones en niños nacidos de unas mil mujeres expuestas a metformina durante el primer trimestre del embarazo. Otros estudios han proporcionado evidencia de más bajo nivel de varias malformaciones cardíacas, pulmonares y de las extremidades.
- En la práctica, a mediados de 2022, hay estudios disponibles que no parecen mostrar un riesgo importante de malformaciones cuando se administra metformina durante el primer trimestre del embarazo. Pero los datos disponibles no descartan la posibilidad de que la exposición intrauterina a metformina aumente el riesgo de ciertas malformaciones raras pero graves. Es necesario efectuar estudios de seguimiento más prolongados para determinar las consecuencias a largo plazo de la exposición a metformina. Cuando una mujer embarazada requiere tratamiento farmacológico para regular sus niveles de glucosa en sangre, la insulina es el tratamiento de primera elección porque los diferentes tipos de insulinas no atraviesan la barrera placentaria. A la hora de considerar el tratamiento

con metformina, es importante informar a los futuros padres sobre sus ventajas y las incógnitas aún por conocer sobre sus riesgos.

Cuando una mujer con diabetes tipo 2 que no está embarazada requiere un fármaco para reducir sus niveles de glucosa en sangre, el fármaco hipoglucemiante oral metformina constituye el tratamiento de primera elección [1, 2]. La diabetes materna cerca del momento de la concepción y durante el primer trimestre del embarazo aumenta el riesgo de aborto espontáneo, malformaciones fetales y muerte perinatal. Cuanto mayor sea el nivel de hemoglobina glicosilada o HbA1c, mayor será el riesgo [3-5]. Ya sea antes o durante el embarazo, la diabetes materna incrementa el riesgo de hipertensión gestacional, preeclampsia, muerte perinatal y complicaciones obstétricas asociadas con el alto peso al nacer [3-6].

El tratamiento farmacológico estándar para la diabetes durante el embarazo es la insulina, dado que se trata de una molécula demasiado grande que no puede atravesar la placenta [7]. A mediados de junio de 2022, las sociedades científicas en el campo de la diabetología seguían recomendando insulina durante el embarazo, sin el uso de antidiabéticos orales [8, 9].

La metformina atraviesa la placenta, alcanzando concentraciones plasmáticas en el feto tan altas o incluso superiores que las de la madre. No se han hallado evidencias de teratogenicidad en estudios con al menos dos especies animales, incluso a dosis superiores a las recomendadas para su uso en humanos [3, 8-15].

En ocasiones, la metformina también se emplea fuera de las indicaciones autorizadas en mujeres con infertilidad para el tratamiento de un trastorno endocrino llamado síndrome de ovario poliquístico [16, 17]. Las Fichas Técnicas francesas de los medicamentos que contienen metformina se modificaron a principios de 2022, y mencionan “una gran cantidad de datos de mujeres embarazadas (más de 1.000 mujeres expuestas) procedentes de un estudio de cohortes basado en registros y datos publicados (...)”, permitiendo su uso durante el embarazo, solo o en combinación con insulina [3].

Según el Centro de Referencia para Agentes Teratógenos de Francia, “se ha publicado una gran cantidad de datos sobre mujeres embarazadas expuestas a metformina durante el primer trimestre, y son tranquilizadores” [14].

Este artículo presenta los datos principales identificados por nuestra búsqueda bibliográfica a mediados de 2022 sobre el riesgo de malformaciones en niños expuestos en el útero a metformina.

Datos de 2022 de una cohorte finlandesa: demasiado escasos para descartar un riesgo significativo. Merck, una empresa farmacéutica que comercializa metformina, diseñó y financió un estudio de cohortes basado en los registros sanitarios finlandeses y los datos de reembolso de los medicamentos dispensados en farmacias comunitarias. Este estudio realizó seguimiento a 3.967 mujeres, entre 2004 y 2016, que recibieron al menos una dosis de metformina durante el embarazo, sin insulina. Los efectos en los niños expuestos a metformina se compararon con los efectos en los niños de 5.273 mujeres tratadas con insulina y casi 900 niños expuestos a una combinación de metformina e insulina. La

mediana de seguimiento de los niños fue de 3,5 años. Las mujeres con diabetes tipo 1 fueron excluidas del estudio.

Solo se tuvieron en cuenta los nacidos vivos, por lo que se excluyeron los abortos espontáneos, las muertes intrauterinas y los abortos electivos, incluyendo aquellos por malformaciones potencialmente causadas por la exposición a metformina [18]. Las características de las mujeres en los grupos de monoterapia con metformina, monoterapia con insulina y la combinación metformina + insulina diferían en muchos aspectos (número de embarazos, antecedentes, etc.), por lo que se realizaron ajustes en el análisis estadístico.

El artículo que describe el estudio no especifica cuántas de las 3.967 mujeres que recibieron metformina en monoterapia lo tomaron durante el primer trimestre [18]. Los autores notificaron que 151 de los 3.967 niños expuestos a la monoterapia con metformina en algún momento durante el embarazo presentaron malformaciones congénitas importantes, aunque este número no coincide con el porcentaje notificado de niños con malformaciones congénitas importantes (4,5%) [18].

El artículo no proporciona datos sobre el número o tipos de malformaciones identificadas tras la exposición a metformina. En general, en comparación con la monoterapia con insulina, la monoterapia con metformina o la combinación con insulina no pareció incrementar la incidencia de malformaciones [18]. Sin embargo, la muestra del estudio de niños expuestos durante el primer trimestre y sus resultados es demasiado escasa por lo que no se puede descartar la posibilidad de un ligero aumento del riesgo de ciertas malformaciones con metformina [19].

Otros estudios con resultados contradictorios. Otros estudios de cohortes y un metaanálisis publicado en 2014, que incluyó 9 estudios o ensayos clínicos realizados antes de este estudio finlandés con un total aproximado de mil mujeres embarazadas expuestas a metformina durante al menos el primer trimestre del embarazo, no hallaron un aumento significativo en la incidencia de malformaciones en los niños expuestos. Estas mujeres recibían tratamiento con metformina principalmente para el síndrome de ovario poliquístico [8, 20].

Un resumen de una conferencia realizada en 2021 presentó algunos datos que serán interesantes de evaluar cuando se publiquen en detalle. Los autores realizaron un estudio de cohortes con aproximadamente 3.000 mujeres con diabetes tratadas con insulina o metformina durante el primer trimestre del embarazo. Los datos, obtenidos de la historias clínicas, prescripciones, nacimientos y decesos procedentes de 4 países escandinavos desde 1996 hasta 2017, no hallaron evidencias de un aumento del riesgo de malformaciones [21].

Otro estudio se llevó a cabo en una cohorte de mujeres embarazadas que entre 1993 y 2015 solicitaron asesoría sobre el uso de metformina a un miembro de una red europea de centros que proporcionan información sobre teratógenos o de un Centro de Farmacovigilancia Regional (CRPV, por sus siglas en francés) en Francia. Se compararon 392 mujeres expuestas a metformina durante el primer trimestre, de las que se disponía de información detallada sobre el resultado del embarazo, con mujeres sin exposición a un fármaco hipoglucemiante durante el embarazo. Tras emparejar a los sujetos y realizar medidas de ajuste, los

niños de madres con diabetes previa al embarazo y expuestas a metformina parecían tener un mayor riesgo de malformaciones congénitas importantes que los hijos de madres no expuestas, aunque no se puede descartar que el trastorno por el que estaban tomando metformina jugara un papel en el desarrollo de estas malformaciones [17].

Dos estudios de casos y controles que emplearon datos de registros de malformaciones investigaron un posible vínculo entre la exposición intrauterina a metformina en el primer trimestre y diversas malformaciones [10, 12, 22, 23]. Un estudio no pudo descartar una posible asociación con una malformación cardíaca que afecta a la válvula pulmonar y otros tipos de malformaciones [22]. En el otro estudio, la exposición intrauterina a metformina utilizada para el tratamiento de la infertilidad (sin diabetes) pareció asociarse a malformaciones del tabique auricular (en el umbral de significación estadística: odds ratio ajustada 2; IC 95% 1-3,9) y de extremidades (estadísticamente significativo: odds ratio ajustada 3,3; IC 95% 1,5-7,2). Estos datos pueden estar sujetos a un sesgo de recuerdo, lo cual reduce el nivel de evidencia proporcionado, ya que los padres completan los cuestionarios después del nacimiento [10, 12, 23].

Estos resultados aparentemente contradictorios probablemente se deban a sesgos de varios tipos (especialmente sesgo de confusión por indicación, ya que la diabetes en sí puede causar malformaciones congénitas, y sesgo de recuerdo), y no respaldan firmemente un aumento del riesgo de malformaciones [3-6].

En la práctica

La insulina sigue siendo el tratamiento estándar para la diabetes al inicio del embarazo. Hay datos de estudios disponibles en los que han participado al menos mil mujeres expuestas a metformina durante el primer trimestre del embarazo. Metformina no parece asociarse con un alto riesgo de malformaciones, pero los datos disponibles no descartan la posibilidad de que la exposición a metformina incremente el riesgo de ciertas malformaciones raras pero graves. Tampoco son indicativos de las consecuencias a largo plazo de la exposición intrauterina.

Por lo tanto, la insulina sigue siendo el tratamiento de primera elección cuando se requiere un fármaco para controlar los niveles de glucosa en sangre durante el embarazo, ya que la insulina presenta la ventaja de no atravesar la barrera placentaria. Al considerar el uso de metformina durante el embarazo, es importante informar a los futuros padres sobre sus ventajas y las incógnitas aún por conocer sobre sus riesgos. Como norma general, se recomienda el empleo de métodos anticonceptivos en mujeres diabéticas y planificar cualquier embarazo para poder obtener un control glucémico óptimo con el uso de una insulina desde la concepción y durante todo el proceso de embarazo.

Búsqueda bibliográfica y metodología

Nuestra búsqueda bibliográfica se basó en un escrutinio prospectivo continuo de la literatura en la biblioteca de Prescrire, consultas sistemáticas de libros de referencia y sitios web (*Briggs Drugs in Pregnancy and Lactation* 12th ed., *Martindale The Complete Drug Reference* y *UpToDate*) y búsquedas en las bases de datos Reprotox, el *Catálogo de Agentes Teratógenos* de Shepard y Teratogen Information System (TERIS). También realizamos búsquedas hasta el 25 de agosto de 2022 en las bases de datos Embase (1996 - semana 33 de 2022) y

Medline (1946 - 25 de agosto de 2022), y en los sitios web de la Agencia Francesa de Productos Sanitarios (ANSM), BMJ Best Practice, el *Colegio de Ginecólogos* y *Obstetras franceses (CNGOF)*, el Centro de Referencia para Agentes Teratógenos de Francia (CRAT), la Agencia Europea del Medicamento (EMA), la Red Europea de Centros de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia (ENCePP), la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA), la Autoridad Nacional Francesa para la Salud (HAS), el Instituto Nacional Inglés para la Salud y la Excelencia Clínica (NICE) y la Sociedad Francófona de Diabetes (SFD). Los datos obtenidos de cada fármaco procedentes de estas fuentes se recopilaron, concretamente, con el fin de estimar para cada trimestre del embarazo cuántas mujeres embarazadas en los estudios identificados estuvieron expuestas al fármaco y recibieron seguimiento. Esta revisión se elaboró utilizando la metodología estándar de *Prescrire*, que incluye la verificación de la selección de los documentos y su análisis, revisión externa y múltiples controles de calidad.

1. Prescrire Rédaction "Metformine" *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2022.
2. Prescrire Rédaction "Diabète de type 2 chez un adulte" *Premiers Choix Prescrire*, actualización diciembre 2021: 7 páginas.
3. ANSM "RCP-Glucophage" 17 de marzo de 2022 + 16 de julio de 2019.
4. Prescrire Rédaction "Nouveau-nés de mères avec un diabète. Cohorte nationale: des risques quantifiés" *Rev Prescrire* 2018; 38 (421): 853.
5. Prescrire Editorial Staff "Women with diabetes: control blood glucose before conception" *Prescrire Int* 2011; 20 (122): 301-302.
6. Prescrire Editorial Staff "Gestational diabetes: too many uncertainties to recommend routine screening" *Prescrire Int* 2010; 19 (107): 133-134.
7. European Commission "SmPC-Actrapid" 25 de enero de 2022.
8. American Diabetes Association Professional Practice Committee "Management of diabetes in pregnancy: standards of medical care in diabetes" *Diabetes Care* 2022; 45: S232-S243.
9. Recommandations diabète gestationnel SFD et CNGOF: 12 de junio de 2022.
10. "Metformin". En: "Teris Teratogen Information System". depts.washington.edu/terisdb acceso 25 de agosto 2022: 4 páginas.
11. "Metformin". En: Briggs GG et al. "Drugs in Pregnancy and Lactation. A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk" Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia. Plataforma OvidSP acceso 25 de agosto de 2022: 6 páginas.
12. "Metformin". En: "Shepard's Catalog of Teratogenic Agents" depts.washington.edu/terisdb acceso 25 de agosto de 2022: 4 páginas.
13. "Metformin". En: "Reprotox" Micromedex Healthcare series. www.thomsonhc.com acceso 25 de agosto de 2022: 15 páginas.
14. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes "Metformine (mise à jour le 20 novembre 2020)". www.lecrat.fr: 1 página.
15. US FDA "Full prescribing information-Riomet" Noviembre 2018: 19 páginas.
16. Prescrire Rédaction "Syndrome des ovaires polykystiques: metformine et spironolactone + altizide sont-ils des traitements éprouvés?" *Rev Prescrire* 2007; 27 (290): 953.
17. Panchaud A et al. "Pregnancy outcomes in women on metformin for diabetes or other indications among those seeking teratology information services" *Br J Clin Pharmacol* 2018; 84 (3): 568-578.
18. Brand KMG et al. "Metformin in pregnancy and risk of adverse long-term outcomes: a register-based cohort study" *BMJ Open Diabetes Res Care* 2022; 10: e002363: 43 páginas.
19. Prescrire Editorial Staff "The power of a study: detecting teratogenicity" *Prescrire Int* 2014; 23 (145): 25.
20. Cassina M et al. "First-trimester exposure to metformin and risk of birth defects: a systematic review and meta-analysis" *Hum Reprod Update* 2014; 20 (5): 656-669.
21. Kjerpeseth LJ et al. "Metformin versus insulin in early pregnancy and risk of congenital malformations" 37th International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management –

online 2021; 30: 61-62.

22. Given JE et al. "Metformin exposure in first trimester of pregnancy and risk of all or specific congenital anomalies: exploratory case-control study" *BMJ* 2018; 361: k2477 + tabla complementaria: 2

páginas.

23. Dukhovny S et al. "Metformin in the first trimester and risks for specific birth defects in the National Birth Defects Prevention Study" *Birth Defects Res* 2018; 110 (7): 579-586.

Trimebutina: demasiados riesgos cardíacos

Rev Prescrire 2023; 32 (244): 21

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos* 2023; 26 (2)

Tags: prolongación del intervalo QT, ANSM

En abril de 2022, la Agencia francesa de Productos para la Salud (ANSM) informó el caso de un paciente de 66 años que sufrió un paro cardiorrespiratorio después de recibir varias inyecciones de *trimebutina* mediante un catéter venoso central [1].

La *trimebutina* se comercializa en Francia desde la década de 1970 como un "regulador de la motilidad gastrointestinal" con muchas "indicaciones" diferentes, que van desde la esofagitis, el enema opaco, la discinesia biliar y la endoscopia gastrointestinal (GI) hasta la restauración posoperatoria de la motilidad GI, para pacientes de todas las edades [2]. Solo se mencionó un efecto adverso con la forma inyectable: "mareos ocasionales" [2].

Durante las últimas décadas, se han informado cientos de casos de sobredosis más o menos significativos, en especial con las fórmulas de uso oral. Los trastornos que se informaron fueron neurológicos (pérdida de la consciencia, coma, somnolencia y convulsiones) y cardíacos (bradicardia, taquicardia ventricular, hipertensión y prolongación del intervalo QT) [3].

En 2011, un análisis de la base de datos nacional de farmacovigilancia de Francia identificó 49 informes de efectos adversos cardíacos graves —incluyendo cuatro muertes— asociados a la administración de *trimebutina* [4].

En 2021, un equipo de Corea analizó los datos de 444.575 pacientes y observó que el riesgo de prolongación del intervalo QT asociado a la *hidroxicloroquina* era mayor en los pacientes que también fueron expuestos a la *trimebutina* [5].

En la práctica, en vista de estos riesgos cardíacos que se han ignorado por mucho tiempo, es momento de reevaluar el balance riesgo-beneficio de la *trimebutina* y proteger a los pacientes que padecen trastornos funcionales intestinales de ser expuestos a estos efectos adversos desproporcionados [6].

Referencias

1. ANSM "Trimébutine injectable (Debri dat et Trimébutine Medisol): risque de toxicité cardiaque en cas de mésusage" April 2022: 2 pages.
2. "Débridat". In: "Dictionnaire Vidal", OVP, Paris 1978.
3. Prescrire Editorial Staff "Trimebutine: abuse, addiction and overdose" *Prescrire Int* 2013; 22 (142): 241-242.
4. Pinzani V and Faillie JL "Mésusage de la trimébutine injectable et risque cardiaque" *BIP Occitanie* 2021; 28 (4): 98.
5. Choi BJ et al. "Risk of QT prolongation through drug interactions between hydroxychloroquine and concomitant drugs prescribed in real world practice" *Sci Rep* 2021; 11 (1): 6918-6928 + suppl: 8 pages.
6. Prescrire Rédaction "Troubles intestinaux bénins récurrents" *Premiers Choix Prescrire*, updated November 2021: 7 pages.

Un estudio relaciona el uso de formulaciones orales de paracetamol que contienen sodio (Tylenol) con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares

(Study Links Use of Sodium-Containing Oral Acetaminophen [TYLENOL] Formulations to Increased Risk of Cardiovascular Disease) Worst Pills, Best Pills, noviembre de 2022

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos* 2023; 26 (2)

Tags: acetaminofén, hipertensión, presión arterial alta

Debido a su buen perfil de seguridad, el paracetamol —también conocido como acetaminofeno— es el medicamento de venta con receta y de venta libre que más se utiliza para aliviar la fiebre y el dolor en todo el mundo.

Existen dos tipos de formulaciones orales de paracetamol. La primera es el tipo normal, estándar, que no contiene sodio y está disponible en cápsulas, soluciones y comprimidos. La segunda es de acción rápida —puesto que contiene sodio, que mejora la solubilidad o desintegración del fármaco— y está disponible en paquetes para disolver, comprimidos efervescentes (con gas) y otras formulaciones solubles [1].

Un estudio observacional reciente, bien diseñado, demostró que el inicio del consumo de paracetamol que contiene sodio se asoció con un mayor riesgo de que surgieran enfermedades cardiovasculares e hipertensión (presión arterial alta), así como

del riesgo de mortalidad general, en comparación con el paracetamol que no contiene sodio [2]. El estudio se publicó en el número del 7 de mayo de 2022 de la revista *European Heart Journal*.

Acerca del sodio

El sodio es un mineral esencial que el organismo necesita en cantidades relativamente pequeñas para mantener el equilibrio de líquidos [3]. Una ingesta elevada de sodio arrastra agua al torrente sanguíneo, lo que puede aumentar el volumen de sangre y provocar un aumento en la presión arterial. La hipertensión no controlada puede aumentar el riesgo de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca y accidente cerebrovascular, así como de enfermedad renal.

Las Guías Alimentarias para los estadounidenses (*Dietary Guidelines for Americans*) recomiendan consumir menos de 2.300 miligramos (mg) de sodio (aproximadamente una

cucharadita de sal) al día, e incluso menos para los niños menores de 14 años [4]. Sin embargo, la mayoría de los estadounidenses consumen demasiado sodio (una media de unos 3.400 mg de sodio al día), tan solo en su alimentación [5].

Además del sodio de los alimentos, ciertas formulaciones de medicamentos (incluido el paracetamol de acción rápida y algunos antiácidos) y suplementos pueden ser fuentes significativas de sodio, ya que este mineral se utiliza para mejorar la solubilidad o desintegración de estos productos [6].

El nuevo estudio

Utilizando datos anónimos de una red de historias clínicas electrónicas —pertenecientes a aproximadamente 17 millones de pacientes de atención primaria del Reino Unido—, los investigadores identificaron a los nuevos usuarios de paracetamol oral, sin sodio o con sodio, que surgieron entre 2000 y 2017. De ellos, los investigadores seleccionaron a individuos de 60 años o más porque durante el período de estudio el gobierno del Reino Unido cubría el coste de los medicamentos de venta con receta y de venta libre (incluido el paracetamol) para este grupo de edad [8,9]. Para identificar a los nuevos usuarios del medicamento, los investigadores seleccionaron a los individuos que no habían consumido paracetamol el año anterior. Adicionalmente, limitaron su análisis a individuos sin antecedentes de cáncer o enfermedad cardiovascular (infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca o derrame cerebral). Por último, los investigadores dividieron su muestra en dos cohortes: una cohorte que tenía un diagnóstico de hipertensión antes de iniciar el consumo de paracetamol y una cohorte sin este diagnóstico.

De un total de 151.398 personas en la cohorte de hipertensión, solo el 3% empezó a utilizar paracetamol con sodio, y el 97% restante inició con el uso de formulaciones sin sodio del medicamento. De un total de 147.299 individuos de la cohorte sin hipertensión, solo el 4% inició el consumo de paracetamol con sodio, y el 96% restante inició el consumo de formulaciones sin sodio del medicamento.

La cantidad de sodio presente en las formulaciones de paracetamol que contenían este mineral y que fueron utilizadas por los individuos del estudio oscilaba entre 390 y 440 mg por cada 500 mg de paracetamol [10]. Por lo tanto, los individuos que tomaron la dosis máxima diaria de paracetamol (que es de unos 3.000 mg de paracetamol en el Reino Unido) [11] superaron la cantidad recomendada de ingesta diaria de sodio.

Los investigadores descubrieron que los riesgos de aparición de enfermedad cardiovascular, y de mortalidad general, fueron mayores entre los que iniciaron el uso de paracetamol con sodio que entre los que iniciaron el uso de paracetamol sin sodio, independientemente de su situación basal de hipertensión. En concreto, el riesgo de enfermedad cardiovascular después de un año, en la cohorte de hipertensos fue del 5,6%, entre los que iniciaron el tratamiento de paracetamol con sodio, y del 4,6% entre los que iniciaron con el paracetamol sin sodio. Del mismo modo, el riesgo después de un año de enfermedad cardiovascular en la cohorte sin hipertensión fue del 4,4% entre los que iniciaron el tratamiento de paracetamol con sodio y del 3,7% entre los que iniciaron con el paracetamol sin sodio.

Se observó un patrón similar con la mortalidad general. El riesgo de muerte después de un año en la cohorte con hipertensión fue mayor para los que iniciaron el tratamiento de paracetamol con sodio (7,6%) que para los que iniciaron con el paracetamol sin sodio (6,1%). Entre la cohorte sin hipertensión, el riesgo de mortalidad general después de un año para los que iniciaron el tratamiento de paracetamol con sodio (7,3%) fue mayor que para los que iniciaron con el paracetamol sin sodio (5,9%).

Cabe destacar que un mayor número de prescripciones de paracetamol con sodio se asoció a un riesgo creciente de enfermedad cardiovascular entre los individuos de ambas cohortes del estudio, lo que sugiere una relación dosis-respuesta entre el consumo de sodio (a través del medicamento) y dichos riesgos.

Además, el riesgo después de un año de la aparición de hipertensión fue mayor entre los que empezaron con el uso de paracetamol con sodio (4,4%) que entre los que empezaron con el uso de formulaciones sin sodio del mismo medicamento (3,6%).

Los investigadores también analizaron datos relativos a un pequeño número de personas en la muestra del estudio que iniciaron el uso de fórmulas del analgésico ibuprofeno que contenían sodio (Advil, Midol Liquid Gels, Motrin IB, TAB-pirofen) y del supresor de ácido gástrico ranitidina (Zantac), actualmente discontinuado. Descubrieron que los riesgos de aparición de enfermedad cardiovascular y de mortalidad general eran mayores entre los que iniciaron el consumo de estas formulaciones, que entre los que iniciaron con el uso de formulaciones que no contenían sodio, independientemente de la situación basal de hipertensión.

Los hallazgos de este estudio coinciden con los de un pequeño ensayo clínico aleatorizado cruzado previo, realizado en España, que demostró que el uso de paracetamol efervescente aumentaba la presión arterial sistólica, en el monitoreo ambulatorio de 24 horas, entre 4 y 5 milímetros de mercurio en comparación con el uso de paracetamol convencional después de tres semanas de tratamiento [12]. Debido a consideraciones éticas, ningún ensayo clínico a largo plazo ha evaluado el efecto de los medicamentos que contienen sodio en el riesgo de enfermedad cardiovascular y mortalidad general [13]. Por lo tanto, el estudio actual es quizá la mejor evidencia reciente disponible sobre esta cuestión.

Qué hacer

Aunque por lo general es seguro utilizar paracetamol con sodio de forma ocasional, es mejor evitar el uso excesivo e innecesario de estos productos, tanto si se padece hipertensión como si no. Para evitar lesiones hepáticas, no supere la dosis máxima recomendada ni la frecuencia de administración de paracetamol que se indican en la etiqueta del medicamento [14].

Si padece hipertensión y utiliza productos con paracetamol de forma habitual, monitoree su tensión arterial con regularidad [15].

Consulte a su médico o farmacéutico para asegurarse de que sus medicamentos y suplementos no contengan sodio o lo contengan en cantidad limitada, según convenga.

Para evitar el consumo excesivo de sodio en general, prepare sus propias comidas y evite los alimentos procesados. Coma más fruta y verdura para aumentar la ingesta de potasio; este mineral puede reducir la presión arterial [16].

Notifique todos los acontecimientos adversos relacionados con el paracetamol u otros medicamentos al programa de notificación de acontecimientos adversos MedWatch de la FDA visitando <http://www.fda.gov/MedWatch> o llamando al 800-FDA-1088.

Referencias

1. Thompson A. A spoonful of sugar helps the medicine go down. *Postscript*. 2022;34(July):34-35.
2. Zeng C, Rosenberg L, Li X, et al. Sodium-containing acetaminophen and cardiovascular outcomes in individuals with and without hypertension. *Eur Hear J*. 2022;43(18):1743-1755
3. Food and Drug Administration. Food facts: Sodium in your diet. June 2021. <https://www.fda.gov/media/84261/download>. Accessed September 8, 2022.
4. U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services. *Dietary Guidelines for Americans, 2020-2025*. 9th Edition. December 2020. https://www.dietaryguidelines.gov/sites/default/files/2020-12/Dietary_Guidelines_for_Americans_2020-2025.pdf. Accessed September 8, 2022.
5. Food and Drug Administration. Food facts: Sodium in your diet. June 2021. <https://www.fda.gov/media/84261/download>. Accessed September 8, 2022.
6. Thompson A. A spoonful of sugar helps the medicine go down. *Postscript*. 2022;34(July):34-35.
7. Zeng C, Rosenberg L, Li X, et al. Sodium-containing acetaminophen and cardiovascular outcomes in individuals with and without hypertension. *Eur Hear J*. 2022;43(18):1743-1755.

8. *Ibid*.

9. The National Health Service. Why can't I get a prescription for an over the counter medicine. October 25, 2021. <https://www.nhs.uk/common-health-questions/medicines/why-cant-i-get-prescription-over-counter-medicine/>. Accessed September 8, 2022.
10. Schutte AE, Neal B. The sodium hidden in medication: a tough pill to swallow. *Eur Hear J*. 2022;43(18):1756-1758.
11. Aurobindo Pharma - Milpharm Ltd. Summary of product characteristics: Paracetamol 500mg tablets prescription only medicine. July 2022. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/10817/smpc#gref>. Accessed September 8, 2022.
12. Benitez-Camps M, Padrós RM, Pera-Pujadas H, et al. Effect of effervescent paracetamol on blood pressure: a crossover randomized clinical trial. *J Hypertens*. 2018;36(8):1656-1662
13. Schutte AE, Neal B. The sodium hidden in medication: a tough pill to swallow. *Eur Hear J*. 2022;43(18):1756-1758.
14. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: Prescription acetaminophen products to be limited to 325 mg per dosage unit; boxed warning will highlight potential for severe liver failure. Last updated February 7, 2018. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-prescription-acetaminophen-products-be-limited-325-mg-dosage-unit>. Accessed September 8, 2022.
15. MacIntyre IM, Turtle EJ, Farrah TE, et al. Regular acetaminophen use and blood pressure in people with hypertension: The PATH-BP trial. *Circulation*. 2022;145(6):416-423.
16. Potassium: An essential but often overlooked nutrient. *Worst Pills, Best Pills News*. November 2021. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1430>. Accessed September 8, 2022.

Sobredosis de vitamina D en un adulto: hipercalcemia e insuficiencia renal

Rev Prescrire 2022; 42 (469): 826

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos* 2023; 26 (2)

Tags: vitamina D3, osteoporosis, colecalciferol, suplemento de calcio

Un Centro Regional de Farmacovigilancia en Francia ha publicado un informe de sobredosis por vitamina D en un paciente de 91 años, relacionado con una ingesta incorrecta de suplementos, que tuvo graves consecuencias [1].

El paciente presentaba antecedentes de fracturas osteoporóticas y había sido hospitalizado previamente tras una caída. Los análisis de laboratorio mostraban insuficiencia renal aguda e hipercalcemia (3,78 mmol/l frente al rango normal de 2,15 a 2,55 mmol/l).

La investigación de la causa de la hipercalcemia reveló que el paciente había estado tomando suplementos de colecalciferol (vitamina D3) a una dosis de 100.000 UI cada 2 semanas, además de una combinación de dosis fija diaria de carbonato cálcico 1.000 mg + colecalciferol 800 UI, durante al menos 3 años, es decir, un total de casi 8.000 UI al día y casi 3 millones de unidades de vitamina D al año [1]. La Ficha Técnica francesa del producto del año 2021 para la marca comercial ZymaD^o (basado en colecalciferol) recomienda no superar las 600.000 UI anuales [2].

La concentración plasmática de vitamina D en este paciente fue de 250 nmol/l, en comparación con un rango normal de 30 a 150 nmol/l [1].

Se suspendieron los suplementos de calcio y vitamina D y se inició el tratamiento para la hipercalcemia. Cinco meses después, los niveles de calcio en sangre y de vitamina D en plasma volvieron a la normalidad, pero persistía la insuficiencia renal [1].

A dosis excesivas, la vitamina D se acumula en los tejidos. La sobredosis de vitamina D conlleva un riesgo de hipercalcemia e hiperfosfatemia, con sus consecuencias derivadas: calcificación de los tejidos (especialmente renal y vascular), cálculos renales, nefrocalcinosis e insuficiencia renal [3].

El mercado está repleto de productos comerciales basados en vitamina D, con pautas de dosificación muy variables, que van desde la administración diaria hasta la administración anual [2, 3]. La vitamina D se encuentra en muchos productos con combinaciones de dosis fijas (con calcio, por ejemplo), así como en muchos suplementos dietéticos.

En la práctica

Al prescribir, dispensar o administrar vitamina D, es importante preguntar al paciente (o cuidador) sobre otras posibles fuentes de vitamina D con el fin de evitar sobredosis perjudiciales.

Referencias

1. Mouton Sclaunich H et al. "A case of iatrogenic vitamin D toxicity revealed by drug reconciliation" *Thérapie* 2022; 77: 388-390.

2. ANSM "RCP-ZymaD 200.000 UI" 2 de septiembre de 2021.

3. Prescrire Rédaction "Vitamine D" *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2022.

Lo que los médicos deben saber sobre la xilacina en el fentanilo

- La naloxona sigue funcionando, pero se puede requerir un apoyo adicional; el cuidado de las heridas es un reto

(*What Doctors Should Know About Xylazine in Fentanyl* —

Naloxone still works but additional support may be needed; wound care a challenge)

Kristina Fiore, Joyce Frieden,

Medpage Today, Feb 1, 2023

<https://www.medpagetoday.com/special-reports/features/102915>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos* 2023; 26 (2)

Tags: tratamiento dolor, drogadicción, drogadictos, abuso de sustancias

Hace unos tres años que el Dr. Joseph D'Orazio y sus colegas del Hospital Universitario Temple de Filadelfia observaron por primera vez algo distinto entre los consumidores de drogas inyectables que acudían al hospital.

Algunos pacientes con sobredosis respondían de forma diferente a la naloxona (Narcan), el tratamiento de rescate, y luego estaban las heridas, heridas graves que requerían un tratamiento exhaustivo y, a veces, la amputación.

No era algo que hubieran visto durante la actual crisis de los opiáceos.

Se enteraron de que cada vez era más frecuente que se añadiera un sedante veterinario llamado xilacina al fentanilo, el opioide predominante en la zona, para potenciar sus efectos y prolongar su efecto.

"Ahí es donde más lo estamos notando, con estas heridas realmente graves", dijo D'Orazio a MedPage Today. "Hemos estado haciendo muchas más amputaciones en los últimos dos años por heridas necróticas realmente graves y miembros disfuncionales e infecciones que llegan hasta el hueso".

Filadelfia ha sido señalada como el epicentro de la crisis de la xilacina, que ahora se extiende por todo el noreste y ha empezado a aparecer en ciudades de todo EE.UU. El problema está apareciendo en los radares de los organismos reguladores. En los últimos meses, varias agencias federales, como la FDA, la Oficina de Política Nacional de Control de Drogas (Office of National Drug Control Policy -ONDCP) y el Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas (National Institute on Drug Abuse), han hecho declaraciones públicas sobre este creciente problema.

"La xilacina está empeorando la crisis de los opiáceos", afirmó el doctor Andrew Kolodny, experto en política de opiáceos y medicina de la adicción de la Universidad Brandeis en Waltham (Massachusetts). "Es difícil imaginar que algo pueda empeorar aún más la crisis de los opiáceos. Pero esto realmente la está empeorando, tanto con un aumento de la mortalidad como del número de personas que se vuelven adictas, tanto a la xilacina como a los opiáceos."

¿Qué es la xilacina?

Según la doctora Kelly Ramsey, jefa de los servicios médicos de la Oficina de Servicios y Apoyo a las Adictos del Estado de

Nueva York, en Albany, la xilacina nunca se pensó para el consumo humano.

"En realidad, en los años sesenta una empresa farmacéutica lo estudió como posible tratamiento de la hipertensión en humanos, pero debido a la grave sedación del sistema nervioso central, se consideró que no era apropiada para uso humano... pero la FDA la aprobó como medicamento veterinario", dijo en una entrevista telefónica Ramsey, miembro de la junta directiva de la Sociedad Americana de Medicina de las Adicciones, que hablaba en nombre propio. "Típicamente se utiliza como anestésico y sedante cuando se tiene que hacer algún procedimiento en animales grandes y pequeños".

La xilacina es un agonista alfa-2 que sería más comparable a la dexmedetomidina (Precedex), un sedante utilizado en la unidad de cuidados intensivos dijo Lewis Nelson, un toxicólogo médico y jefe de medicina de emergencia en la facultad de medicina de Rutgers New Jersey en New Brunswick. Otro medicamento comparable es la clonidina (Catapres).

La xilacina se añade al fentanilo para que sus efectos duren más tiempo, según la doctora Chelsea Shover, de la Universidad de California en Los Ángeles, coautora de un artículo publicado en la revista *Drug & Alcohol Dependence* [1] sobre la expansión del uso de la xilacina en EE.UU.

"El fentanilo es muy fuerte, pero también es de acción muy corta", dijo Shover a MedPage Today. "Si alguien tiene un trastorno por consumo de fentanilo, tiene que consumirlo con frecuencia para mantenerse bien. Eso es difícil con las drogas ilegales. Mucha gente en esa situación no tiene mucho dinero... así que, si aparece algo en el mercado que pueda prolongar el viaje, se genera demanda".

No está claro exactamente cómo llegó la xilacina al mercado callejero de las drogas, pero Shover señala que los estudios etnográficos llamaron por primera vez la atención sobre este problema en Puerto Rico, a mediados de la década de 2000.

"Tenemos una importante población puertorriqueña aquí en Filadelfia", sobre todo en el barrio de Kensington, donde el consumo de xilacina es frecuente, afirma D'Orazio. "Pero Filadelfia no es el único lugar que tiene personas que emigraron de Puerto Rico".

Un alto funcionario de la administración Biden dijo a MedPage Today que el primer informe sobre la xilacina se produjo "a

principios de la década de 2000". ... El aumento en EE UU, donde se utilizaba como adulterante del fentanilo, comenzó a mediados de la década de los 2010, con un incremento real en 2019".

Un informe conjunto publicado en diciembre por la Administración para el Control de las Drogas (DEA) y el Departamento de Justicia [2] señaló que, según los hallazgos del sistema de laboratorios de la DEA entre 2020 y 2021, aunque el problema de la xilacina es más prominente en el noreste, "ha aumentado la identificación de casos que involucran a la xilacina en cada una de las cuatro regiones [noreste, sur, medio oeste y oeste]. El Sur registra el mayor aumento, con un incremento del 193% en los casos de xilacina, seguido del Oeste, con un aumento de casi el 112%".

Lo que está claro es que la xilacina que circula por las calles no es ilícita. Es de calidad farmacéutica y se está desviando a usos ilícitos, según los médicos.

"No se trata de la producción clandestina de una droga", dijo D'Orazio. "Se trata de un producto farmacéutico. Están encontrando botellas vacías de xilacina de calidad farmacéutica en las zonas de envasado, donde los traficantes están embolsando [las drogas]."

El narcan sigue funcionando

Uno de los problemas de la xilacina es que provoca una sedación profunda que "te deja inconsciente durante mucho tiempo", explica Shover.

"Si estás en un lugar público, eres vulnerable a una agresión física o sexual o a un robo", explica. "No eres consciente de lo que ocurre a tu alrededor y no eres capaz de protegerte".

Estar desmayado durante horas también podría provocar otras afecciones, como trombosis venosa profunda o síndrome compartimental, dijo Ramsey.

La naloxona, el agente de reversión de sobredosis de opiáceos, puede parecer ineficaz en alguien que ha sufrido una sobredosis con fentanilo y xilacina en su organismo, pero en realidad no lo es, dijeron varias fuentes.

Cuando se intenta revertir la situación de estos pacientes con naloxona, "quedan muy somnolientos y muchos se consideran resistentes al Narcan, pero en realidad se trata de una sobredosis de polisustancias, ya que también consumen un sedante", explica D'Orazio. "La xilacina no revierte con Narcan, por lo que siguen sedados".

Aunque la xilacina no provoca depresión respiratoria, sí causa depresión del estado mental, lo que puede provocar una respuesta atenuada a la hipoxia que se produce en caso de sobredosis.

"Es como si tuvieras las vías respiratorias ocluidas", dijo. "Es más o menos el mismo que sucedería con una sobredosis de benzodiazepinas".

Para los que administran naloxona, eso significa que si la respiración vuelve, pero los pacientes no están despiertos, se deben colocar de lado en posición de recuperación.

En los hospitales, los médicos realizarán algunas maniobras en las vías respiratorias de estos pacientes, como colocarles la cabeza en la cama a 30 grados, mantener las vías respiratorias abiertas y controlar los niveles de oxígeno mediante un pulsioxímetro.

Sólo en raras ocasiones estos casos requieren intubación y ventilación, dijo D'Orazio.

También señaló que el perfil de abstinencia de la xilacina es distinto al de otros sedantes, como el alcohol o las benzodiazepinas. En lugar de efectos primarios como aumento de la frecuencia cardíaca, sudoración, confusión o convulsiones, el síndrome de abstinencia de la xilacina "se asocia principalmente a la ansiedad. La gente está muy inquieta e incómoda. Se sienten disfóricos, y es bastante difícil de manejar", dijo D'Orazio.

"Reconocer que existe un síndrome de abstinencia a la xilacina es lo primero", añadió.

Aunque aún no se ha desarrollado una estrategia de tratamiento óptima para la abstinencia de xilacina, para la desintoxicación D'Orazio suele recomendar el uso de benzodiazepinas.

Las heridas son mucho más graves

D'Orazio dijo que las heridas que él y sus colegas están observando con el consumo de xilacina son diferentes de todo lo que han presenciado con el consumo de drogas inyectables en el pasado.

"Siempre ha existido el riesgo de un absceso o celulitis que provoca una herida que tarda algún tiempo en sanar, pero esto es muy diferente", dijo a MedPage Today. "Con la xilacina, las heridas son mucho más graves, mucho más profundas y mucho más difíciles de tratar".

Afirmó que el número de amputaciones que se han realizado en su hospital durante los últimos dos años ha aumentado, porque no todas las heridas se pueden tratar con terapia de heridas.

No hay datos sobre el porcentaje de quienes consumen fentanilo adulterado con xilacina que desarrollan estas heridas graves, pero D'Orazio afirmó que "la mayoría de los pacientes tienen al menos algunas heridas en algún grado. Puede que no sean tan graves como para necesitar hospitalización, pero tienen algún grado de heridas".

Sin embargo, los médicos no ven este tipo de heridas en personas que fuman o utilizan fentanilo por vía intranasal, dijo, por lo que no se sabe exactamente como la xilacina parece causar estas heridas.

"Se especula mucho con que sea citotóxica", dijo D'Orazio, señalando que se necesita más investigación, ya que sólo existen estudios en animales. De hecho, hay algunos informes que indican que su uso repetido en animales provoca lesiones, "por lo que se solía recomendar que, si había que sedar a ese animal varias veces, no se utilizara xilacina de forma crónica", dijo.

Nelson señaló, sin embargo, que hay mucha xilacina en el suministro de drogas en Nueva Jersey, pero que en ese estado no

se ha observado tanto problema con las heridas graves. Filadelfia puede tener una mayor proporción de consumidores de drogas inyectables, dijo.

Es posible que la xilacina provoque heridas por su actividad vasoconstrictora, que reduce el flujo sanguíneo a la zona, según Nelson.

El miedo a un síndrome de abstinencia incontrolable también podría influir en la aparición de heridas, señaló D'Orazio. Dado que el síndrome de abstinencia es más difícil de tratar, la gente teme enfermar y evita acudir al hospital. Las heridas pueden ser más graves debido a ese retraso, señaló.

Uno de los efectos secundarios de las heridas es que la gente no puede ingresar en programas de rehabilitación, ya que muchos no aceptan casos médicos complejos, explicó D'Orazio. Las heridas también impiden el acceso a centros de desintoxicación por el mismo motivo.

"Realmente ha impedido el acceso a personas que quieren recuperarse", afirmó.

Se necesita un mejor seguimiento

Es difícil saber con exactitud hasta qué punto se ha extendido el consumo de xilacina en EE UU, ya que no existe un seguimiento nacional del compuesto. El informe de la DEA señala que "actualmente no es posible realizar un recuento exhaustivo de las muertes por sobredosis con resultado positivo a la xilacina en EE UU, ya que no todas las jurisdicciones realizan de forma rutinaria análisis toxicológicos post mortem para detectar la presencia de xilacina. Los procedimientos de análisis pueden variar incluso dentro de un mismo estado. Además, actualmente no se incluye en los informes de los CDC de estadísticas nacionales de sobredosis mortales. Como resultado, es muy probable que la prevalencia de la xilacina esté ampliamente subestimada."

"No forma parte de las encuestas sobre consumo de drogas", afirma Shover. "No es una variable que se pueda extraer de los datos disponibles públicamente, como se puede hacer, por ejemplo, con la cocaína o la heroína".

Los CDC no devolvieron a MedPage Today la solicitud de comentarios sobre el control de la xilacina. Sin embargo, la agencia ha publicado dos estudios sobre xilacina en su revista *Morbidity and Mortality Weekly Report* en los últimos años.

En 2021, la agencia analizó [3] datos del Sistema Estatal de Notificación de Sobredosis de Drogas No Intencionales en 38 estados y Washington, D.C. De las 45,676 muertes por sobredosis que ocurrieron en 2019, el 1,8% fueron positivas a la xilacina y en el 1,2% estuvo involucrada la xilacina. Los autores

concluyeron que es probable que la detección de xilacina en las muertes por sobredosis esté subregistrada.

En abril de 2022, los investigadores informaron que en el condado de Cook, Illinois, hubo un total de 210 muertes asociadas a la xilacina entre enero de 2017 y octubre de 2021 [4], y las cifras fueron aumentando durante todo el periodo de estudio. Al igual que en el otro estudio, el fentanilo estuvo presente en la gran mayoría de las muertes relacionadas con la xilacina, descubrió el equipo.

Ramsey dijo que en 2021 más del 90% de las muestras de fentanilo de Filadelfia contenían xilacina. Nelson dijo que hace un año la cifra era del 30% en Nueva Jersey, y es probable que haya aumentado desde entonces. La ciudad de Nueva York anunció recientemente que casi el 20% de las muertes por sobredosis relacionadas con opioides también involucraron a la xilacina.

"Es difícil hacerse una idea de lo que está ocurriendo con la xilacina en EE.UU, ni siquiera para los últimos dos meses", afirmó Shover.

El mes pasado la ONDCP debatió sobre la xilacina en una reunión de su comité sobre amenazas emergentes y en evolución. "Es fundamental evaluar continuamente los cambios en el mercado de drogas ilícitas para guiar nuestra estrategia hacia nuevas amenazas como la xilacina", dijo el director de la ONDCP, el doctor Rahul Gupta, en un comunicado enviado por correo electrónico a MedPage Today. "Esto incluye la evaluación de los datos existentes sobre las tendencias y los patrones emergentes de uso, escuchar a la gente y a los expertos sobre el terreno, utilizando el proceso de amenazas emergentes esbozado por el Congreso en la ley SUPPORT, y asegurar que la respuesta protege a la gente de EE UU."

Referencia

1. Friedman J, Montero F, Bourgeois P, Wahbi R, Dye D, Goodman-Meza D, Shover C. Xylazine spreads across the US: A growing component of the increasingly synthetic and polysubstance overdose crisis. *Drug Alcohol Depend.* 2022 Apr 1;233:109380. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2022.109380.
2. US Department of Justice, DEA Administration. The Growing Threat of Xylazine and its Mixture with Illicit Drugs, Octubre 2022 <https://www.dea.gov/sites/default/files/2022-12/The%20Growing%20Threat%20of%20Xylazine%20and%20its%20Mixture%20with%20Illicit%20Drugs.pdf>
3. Kariisa M, Patel P, Smith H, Biting J. Notes from the Field: Xylazine Detection and Involvement in Drug Overdose Deaths — United States, 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70:1300–1302. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7037a4>
4. Chhabra N, Mir M, Hua MJ, et al. Notes From the Field: Xylazine-Related Deaths — Cook County, Illinois, 2017–2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:503–504. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7113a3>

Exposición in útero a antieméticos y riesgo de cáncer colorrectal en la edad adulta*(In utero exposure to antiemetic and risk of adult-onset colorectal cancer)*

Murphy CC, Cirillo PM, Krigbaum NY, Singal AG, Cohn BA,

JNCI Cancer Spectrum, 2013;7 (2) pkad021, <https://doi.org/10.1093/jncics/pkad021><https://academic.oup.com/jncics/article/7/2/pkad021/7071583> (de libre acceso en inglés)Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos* 2023; 26 (2)**Tags:** Bendectin, medicamentos en el embarazo, náuseas del embarazo, dicitolomina, piridoxina, dicitolomina**Resumen**

Antecedentes. Las tasas de incidencia del cáncer colorrectal (CCR) entre los adultos nacidos a partir de principios de la década de 1960 están aumentando, y entre los factores de riesgo se incluyen las exposiciones relacionadas con el embarazo que se introdujeron en ese momento. La dicitolomina, un antiespasmódico utilizado para tratar el síndrome del colon irritable se incluyó inicialmente en el Bendectin (compuesto por doxilamina, piridoxina y dicitolomina), un antiemético prescrito durante el embarazo en la década de 1960.

Métodos. Se estimó la asociación entre la exposición in útero a Bendectin y el riesgo de CCR en la descendencia en la cohorte multigeneracional Child Health and Development Studies, que reclutó a mujeres embarazadas en Oakland, California, entre 1959 y 1966 (n = 14.507 madres y 18.751 hijos nacidos vivos). Se revisaron los medicamentos prescritos en las historias clínicas de las madres para identificar a las que recibieron Bendectin durante el embarazo. Los diagnósticos de CCR en la

descendencia adulta (edad ≥ 18 años) se determinaron vinculando esos expedientes con el Registro de Cáncer de California. Se utilizaron modelos de riesgos proporcionales de Cox para estimar los cocientes de riesgo ajustados, con un seguimiento acumulado desde el nacimiento hasta el diagnóstico de cáncer, la muerte o el último contacto.

Resultados. Aproximadamente el 5% de la descendencia (n = 1.014) estuvo expuesta in útero a Bendectin. El riesgo de CCR fue mayor en la descendencia expuesta in útero (cociente de riesgo ajustado = 3,38; intervalo de confianza [IC] del 95% = 1,69 a 6,77) en comparación con la descendencia no expuesta. Las tasas de incidencia de CCR fueron de 30,8 (IC del 95% = 15,9 a 53,7) y 10,1 (IC del 95% = 7,9 a 12,8) por 100.000 en la descendencia expuesta y no expuesta a Bendectin, respectivamente.

Conclusiones. El mayor riesgo de CCR en la descendencia expuesta in útero se puede deber a la dicitolomina contenida en la formulación tripartita de Bendectin que se utilizó durante la década de 1960. Se necesitan estudios experimentales para aclarar estos hallazgos e identificar los mecanismos de riesgo.

Un estudio confirma el riesgo de deficiencia de B12 por la metformina (Study Confirms B12 Deficiency Risk From Metformin)

Karen Blum

Pharmacy Practice News, 15 de marzo de 2023<https://www.pharmacypracticenews.com/Clinical/Article/03-23/Study-Confirms-B12-Deficiency-Risk-From-Metformin/69642>Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos* 2023; 26 (2)**Tags:** diabetes, vitamina B12, neuropatía diabética, neuropatía

El uso a largo plazo de la metformina se asocia con un riesgo significativamente mayor de deficiencia de vitamina B12, lo que sugiere que puede ser útil detectar y dar seguimiento a los niveles de la vitamina en estos pacientes para determinar si deben tomar suplementos, dijeron los investigadores en la 2022 ACCP Global Conference on Clinical Pharmacy (poster #Sat-5).

El estudio incluyó a 327.000 personas de todo el país, de las cuales unas 6.221 tenían un diagnóstico de diabetes tipo 2 con al menos tres recetas de metformina antes de hacerles una medición de B12 en suero. Otros 30.519 participantes tenían resultados de los niveles de Vit B12 e historia de diabetes tipo 2, sin informes de que hubieran utilizado metformina.

El uso de metformina aumentó el riesgo de deficiencia (justo en el límite) de vitamina B12 en un 27,01% (P<0,05), informó Keri Hurley-Kim, PharmD, MPH, profesora clínica asociada de ciencias de la salud en el Departamento de Práctica de Farmacia Clínica de la Universidad de California, Irvine. Alrededor de 2.716 consumidores de metformina (43,7%) tenían una deficiencia de B12 límite (200-400 pg/mL) y 464 (7,46%) eran deficientes (<200 pg/mL).

El uso de metformina durante al menos cuatro años resultó en un aumento del riesgo de deficiencia del 41% en comparación con aquellos que los habían usado menos de cuatro años (P<0,05). Cada año adicional de uso de metformina se asoció con un aumento del 5% del riesgo de deficiencia de B12 (P<0,05).

"Descubrimos que el uso de metformina por sí solo no era un buen predictor de la deficiencia de B12, pero el uso de metformina a largo plazo sí lo es", dijo el Dr. Hurley-Kim. "Esto tiene mucho sentido porque sabemos que esas reservas tardan unos cuatro años en agotarse".

Conocer el estado de la B12 puede ayudar a los médicos a determinar si la neuropatía que sufre un paciente se debe a la diabetes o al consumo de metformina, de modo que puedan mejorar el control de la diabetes o tomar suplementos de B12, añadió.

Según Diana Isaacs, PharmD, BCPS, BCACP, especialista en farmacia clínica endocrina de la Clínica Cleveland, la Asociación Americana de Diabetes (ADA) modificó recientemente sus guías y ahora recomienda que los pacientes que hayan tomado metformina durante más de cuatro años o que corran el riesgo de padecer una deficiencia de vitamina B12 se sometan a un seguimiento anual para detectar esta deficiencia. El estudio

actual "valida lo que hemos obtenido de otros estudios", dijo la Dra. Isaacs, y "refuerza lo que recomiendan las normas de

atención de la ADA y las directrices KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes)".

Asociación del uso de inhibidores de la bomba de protones con el riesgo de adquirir enterobacterias farmacorresistentes.

(Association of Proton Pump Inhibitor Use with Risk of Acquiring Drug-Resistant Enterobacteriales)

Willems RPJ, Schut MC, Kaiser AM, et al.

JAMA Netw Open. 2023;6(2):e230470. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.0470

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2801744> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos* 2023; 26 (2)

Tags: IBP, acidez estomacal, beta-lactamasa, carbapenemasa

Puntos clave

Pregunta. En pacientes hospitalizados, los inhibidores de la bomba de protones (IBP) ¿Se asocian con un mayor riesgo de adquirir enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro amplio (BLEA)- o carbapenemasas?

Resultados. En este estudio de casos y controles con 2.239 pacientes adultos hospitalizados con y sin Enterobacterias productoras de BLEA o carbapenemasas, tras controlar los posibles factores de confusión, los pacientes que recibieron IBP en algún momento durante los 30 días previos tenían un riesgo 1,48 veces mayor de adquirir Enterobacterias productoras de BLEA o carbapenemasas en comparación con los que no recibieron IBP.

Significado. Estos hallazgos refuerzan la necesidad de promover el uso juicioso de los IBP para mitigar el riesgo de que los pacientes hospitalizados adquieran enterobacterias farmacorresistentes.

Resumen

Importancia. Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) se han asociado al riesgo de colonización por bacterias farmacorresistentes; sin embargo, posibles factores de confusión relacionados con el estilo de vida y la gravedad de la enfermedad arrojan dudas sobre esta asociación, y se desconoce si el riesgo depende de la dosis.

Objetivos. Evaluar la asociación entre el uso de IBP y el riesgo de adquirir enterobacterias resistentes a los fármacos, y analizar las interacciones con posibles agentes alteradores del microbioma.

Diseño, entorno y participantes. En este estudio anidado de casos y controles participaron 2.239 pacientes adultos hospitalizados (de edad ≥ 18 años) que se identificaron a partir de la base de datos del laboratorio de microbiología de los Centros Médicos Universitarios de Ámsterdam, donde recibieron servicio entre el 31 de diciembre de 2018 y el 6 de enero de 2021. A los pacientes en el grupo de casos se les acababa de detectar enterobacterias productoras de β -lactamasa de espectro amplio (BLEA) o carbapenemasa (identificados en especímenes

clínicos). Se utilizó un muestreo por conjuntos de riesgo para asignar al grupo control a los pacientes con resultados negativos para enterobacterias productoras de BLEA y carbapenemasas, que luego se emparejaron en una proporción de 5:1 con los pacientes del grupo de casos según edad y fecha de cultivo. Un segundo estudio de validación de casos y controles incluyó pares emparejados (proporción 1:1; 94 en cada grupo) de pacientes que se inscribieron prospectivamente.

Exposiciones. Uso de inhibidores de la bomba de protones y datos clínicos a los 30 días (exposición primaria) y a los 90 días (exposición secundaria) antes de la fecha del cultivo.

Resultados y medidas principales. Se utilizaron modelos de regresión logística condicional para estimar las razones de tasas de incidencia ajustadas (RTIa) de adquisición de enterobacterias productoras de BLEA o carbapenemasas por dosis de IBP y las ventanas temporales de riesgo (30 días para el resultado primario y 90 días para el resultado secundario).

Resultados. De los 2.239 pacientes hospitalizados (51,1% varones; edad media 60,9 [DE] [16,7] años), 374 pertenecían al grupo de casos (51,6% varones; edad media, 61,1 [DE] [16,5] años) y 1.865 al grupo de controles emparejados (51,0% varones; edad media 60,9 [DE] [16,7] años). La RTIa para el uso global de IBP fue de 1,48 (IC del 95%: 1,15-1,91) a los 30 días. Los análisis de sensibilidad y el análisis del estudio en que se emparejaron los pacientes inscritos prospectivamente (RTIa, 2,96; IC del 95%, 1,14-7,74) arrojaron resultados similares; los hallazgos fueron consistentes en los subgrupos y corroborados por un análisis de exposición de control negativo. No se encontró ninguna asociación con agentes que alteraran el microbioma; los laxantes y los antibióticos se asociaron de forma independiente con un aumento de más del doble en el riesgo de adquisición (antibióticos: RTIa, 2,78 [IC 95%, 2,14-3,59]; laxantes: RTIa, 2,26 [IC 95%. 1,73-2,94]).

Conclusiones y relevancia. En este estudio con pacientes adultos hospitalizados, tras un cuidadoso control de los factores de confusión y análisis de sensibilidad, el uso de IBP se asoció a un aumento del riesgo de adquirir enterobacterias productoras de BLEA o carbapenemasas. Estos hallazgos enfatizan la necesidad de utilizar los IBP de forma apropiada.

El uso de inhibidores de la bomba de protones en la diabetes de tipo 2 se relaciona con eventos cardiovasculares

Mitchell L. Zoler

Medscape, 10 de enero de 2023

<https://espanol.medscape.com/verarticulo/5910261>

Entre las personas con diabetes tipo 2 que informaron estar utilizando regularmente un inhibidor de la bomba de protones, la incidencia de eventos de enfermedad cardiovascular y de muerte por todas las causas aumentó significativamente en un estudio con más de 19.000 personas con diabetes tipo 2 que figuraban en una base prospectiva de datos del Reino Unido [1].

Durante una mediana de seguimiento de aproximadamente 11 años, después de ajustar por posibles variables de confusión, el uso regular de un inhibidor de la bomba de protones por parte de personas con diabetes tipo 2 estuvo significativamente asociado con un aumento relativo del 27% en la incidencia de enfermedad coronaria, en comparación con los que no utilizaron inhibidores de la bomba de protones.

Los resultados también muestran que, tras ajustar por las posibles variables de confusión, el uso de inhibidores de la bomba de protones se asoció significativamente con un aumento relativo de 34% en la incidencia de infartos de miocardio, un aumento relativo de 35% en la insuficiencia cardíaca y un aumento relativo de 30% en la muerte por todas las causas, informó un equipo de investigación chino en una publicación reciente en el *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* [1].

Los inhibidores de la bomba de protones son una clase de fármacos que figura en muchas formulaciones, tanto de venta libre como bajo prescripción, para reducir la producción de ácido en el estómago y para tratar la enfermedad por reflujo gastroesofágico y otros trastornos relacionados con la acidez. La clase de inhibidores de la bomba de protones incluye medicamentos de uso frecuente como esomeprazol, lansoprazol y omeprazol.

Los análisis de este informe, que utilizó datos del Biobanco del Reino Unido, son "rigurosos" y los hallazgos de "una modesta elevación del riesgo de enfermedad cardiovascular son consistentes con un número creciente de estudios observacionales en poblaciones con y sin diabetes", comentó Mary R. Rooney, Ph. D., epidemióloga de la *Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health* en Baltimore, EE UU que se dedica a la diabetes y a las enfermedades cardiovasculares.

Informes observacionales previos

Por ejemplo, un estudio observacional prospectivo con más de 4.300 residentes de EE UU publicado en 2021, del cual Rooney fue coautora, documentó que la exposición acumulada a inhibidores de la bomba de protones durante más de 5 años se asoció significativamente con el doble de la tasa de eventos por enfermedad cardiovascular, en comparación con personas que no usaron un inhibidor de la bomba de protones. (Este análisis no analizó el posible efecto de ser o no diabético) [2].

Y en un estudio observacional prospectivo separado, con más de 1.000 australianos con diabetes de tipo 2, el inicio del tratamiento con inhibidores de la bomba de protones se asoció significativamente con más del triple (3,6 veces) de incidencia de

eventos de enfermedad cardiovascular, en comparación con los que no usaban inhibidores de la bomba de protones [3].

Sin embargo, Rooney advierte que el papel del uso de los inhibidores de la bomba de protones en el aumento de los eventos de enfermedad cardiovascular "todavía es una pregunta sin resolver. Es demasiado pronto para decir si el uso de inhibidores de la bomba de protones en personas con diabetes debería generar una precaución adicional". Se necesitan hallazgos de ensayos aleatorios prospectivos para determinar de manera más definitiva si los inhibidores de la bomba de protones juegan un papel causal en la incidencia de eventos de enfermedad cardiovascular, recalzó en una entrevista.

La práctica estadounidense a menudo da como resultado una prolongación injustificada del tratamiento con inhibidores de la bomba de protones, dicen los autores de una editorial que acompañó al informe de 2021 de Rooney y sus colaboradores [4].

El uso a largo plazo de inhibidores de la bomba de protones amenaza con causar daño

"En cuidados intensivos es frecuente iniciar la profilaxis de las úlceras por estrés [mediante la administración de un inhibidor de la bomba de protones]", escribieron los autores del editorial. "Aunque está basada en evidencia y tiene buenas intenciones, la posibilidad de causar daño, si se consume a largo plazo después de la resolución de la enfermedad aguda, es clara", advierten el Dr. Nitin Malik y el Dr. William S. Weintraub en su editorial.

Los nuevos análisis que utilizaron datos del Biobanco del Reino Unido incluyeron a 19.229 adultos con diabetes tipo 2 y sin enfermedad coronaria preexistente, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca o ictus. La cohorte incluyó a 15.954 personas (83%) que no informaron el uso de un inhibidor de la bomba de protones y a 3.275 que estaban usando inhibidores de la bomba de protones con regularidad. Las limitaciones del estudio incluyen la autonotificación como la única verificación del uso de inhibidores de la bomba de protones y la falta de información sobre el tipo de inhibidores de la bomba de protones, la dosis o la duración del uso.

Los hallazgos fueron consistentes en varios análisis de sensibilidad, incluido un análisis equiparado de puntuación de propensión y después de un ajuste adicional para el uso de antagonistas del receptor de histamina tipo 2, una clase de fármaco con indicaciones similares a las de los inhibidores de la bomba de protones.

Los autores del informe especulan que los mecanismos que podrían vincular el uso de inhibidores de la bomba de protones y el aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular y mortalidad podrían incluir cambios en la microbiota intestinal y posibles interacciones entre los inhibidores de la bomba de protones y los agentes antiplaquetarios.

El estudio no recibió financiación comercial. Los autores y Rooney han declarado no tener ningún conflicto de interés económico pertinente.

Referencias

1. Geng T, Chen JX, Zhou YF, Lu Q, y cols. Proton Pump Inhibitor Use and Risks of Cardiovascular Disease and Mortality in Patients With Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 27 Dic 2022;dgac750. doi: 10.1210/clinem/dgac750.
2. Bell EJ, Bielinski SJ, St Sauver JL, Chen LY, y cols. Association of Proton Pump Inhibitors With Higher Risk of Cardiovascular Disease and Heart Failure. *Mayo Clin Proc.* Oct 2021;96(10):2540-2549. doi: 10.1016/j.mayocp.2021.02.025.
3. Davis TME, Drinkwater J, Davis WA. Proton Pump Inhibitors, Nephropathy, and Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes: The Fremantle Diabetes Study. Proton Pump Inhibitors, Nephropathy, and Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes: The Fremantle Diabetes Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 Ago 2017;102(8):2985-2993. doi: 10.1210/jc.2017-00354.
4. Malik N, Weintraub WS. The Cardiovascular Risk of Proton Pump Inhibitors and the Dangers of Polypharmacy. *Mayo Clin Proc.* 2021 Oct;96(10):2511-2513. doi: 10.1016/j.mayocp.2021.08.017.

Uso de Antidepresivos y riesgo de resultados adversos: estudio basado en una cohorte poblacional

(Antidepressant use and risk of adverse outcomes: population-based cohort study)

Bansal N, Hudda M, Payne RA, Smith DJ, Kessler D y Wiles N.

BJPsych Open 2022; 8, e164, 1–9.

doi: 10.1192/bjo.2022.563 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9534882/>

Resumen y comentario de Emilio Pol Yanguas, publicado en *Boletín Fármacos* 2023; 26 (2)

Tags: venlafaxina, duloxetina, mirtazapina, trazodona, sertralina, enfermedad cardiometabólica, dosulepina, Pol Yanguas

Los antidepresivos figuran entre los medicamentos más ampliamente prescritos, en una década casi se han doblado las prescripciones. Este aumento es atribuido a los tratamientos a largo plazo más que a un incremento de la incidencia de la depresión, con el objetivo de reducir el riesgo de recaída, de recurrencia, como consecuencia de las dificultades para su interrupción o por un seguimiento infrecuente.

Se sabe poco sobre las consecuencias para la salud del tratamiento a largo plazo. Hay datos *in vitro* que sugieren que algunos antidepresivos podrían causar efectos adversos cardiovasculares y metabólicos, pero la mayoría de los ensayos que evalúan la eficacia de los antidepresivos no permiten examinar los eventos adversos. Por otro lado, la depresión está fuertemente asociada con perfiles de riesgo adversos para varias condiciones crónicas, incluyendo enfermedad cardiovascular y desde luego al riesgo de suicidio. En estas condiciones, el principal reto de los estudios observacionales para analizar posibles resultados adversos por el uso a largo plazo de antidepresivos es tener en cuenta el exceso de riesgo cardiovascular y de muerte asociados con la depresión (confusión por indicación).

Además, los metaanálisis de estudios que exploran la asociación entre uso de antidepresivos y un amplio abanico de resultados cardiometabólicos muestran heterogeneidad entre los estudios, fundamentalmente por variaciones considerables en el ajuste de los factores de confusión en los estudios individuales. Dada la naturaleza multifactorial de la depresión y de la enfermedad cardiometabólica, se requiere tener información sobre un amplio abanico de factores de confusión medidos prospectivamente, incluyendo estilo de vida, factores sociodemográficos y biomarcadores basales de enfermedad cardiometabólica, para proveer una estimación robusta del riesgo asociado con el uso a largo plazo de antidepresivos.

UK--Biobank, es una amplia cohorte basada en la población, rica en fenotipos, con enlaces a los conjuntos de datos rutinariamente disponibles en los registros de atención primaria y de muerte. Se ha usado el conjunto de datos UK--Biobank para estudiar la

asociación entre uso de antidepresivos y cuatro resultados de morbilidad (diabetes, hipertensión, enfermedad cerebrovascular [CV], enfermedad cardíaca coronaria [CHD] y dos resultados de mortalidad [mortalidad por enfermedad cardiovascular - CVD y mortalidad por todos los motivos]).

La cohorte de estudio se restringió a participantes (N= 222.121) cuyos datos habían sido asociados con las historias clínicas de atención primaria durante la primera fase de extracción de datos, y que hubieran estado registrados en una clínica de medicina general (GP) al menos 12 meses antes de iniciar el estudio basal y permanecieron registrados a la entrada en el estudio. Fueron excluidos de este estudio si tenían registrada una prescripción previa de antidepresivos (≤ 12 meses antes de la línea basal); cualquier diagnóstico registrado que se correspondiera con los resultados de interés; cualquier prescripción previa de antipsicóticos, litio o fármacos antimaníacos; o si autoinformaron el uso de medicamentos cardiometabólicos en la línea base, o si tomaban politerapia antidepresiva. Los participantes que parecieron no tener eventos de interés dentro del periodo de seguimiento fueron censurados en la fecha, la más temprana, de muerte, abandono de clínica de medicina general o finalización del periodo de seguimiento (5 o 10 años).

Se extrajo la información sobre el uso de los diez antidepresivos más comúnmente prescritos en Inglaterra (tipo de antidepresivo, fuerza de la medicación, fecha de prescripción y cantidad prescrita), se excluyó a la amitriptilina (frecuentemente prescrita para el dolor o para problemas de sueño a dosis bajas) y a la dosulepina (no recomendada en la guía nacional de UK para la depresión del NIHCE). Los restantes ocho antidepresivos se categorizaron como inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS: citalopram, sertralina, fluoxetina, paroxetina) y "otros" antidepresivos (mirtazapina, venlafaxina, duloxetina, trazodona).

El tratamiento antidepresivo fue definido como un tiempo variable de exposición (los participantes fueron clasificados como no expuestos antes de su primera prescripción de antidepresivos, y posteriormente fueron clasificados como expuestos en la fecha de su primera prescripción de antidepresivo). Para explorar la relación dosis-respuesta entre uso de antidepresivos y resultados, se calculó el número de dosis

diarias definidas (DDD) por sujeto durante el periodo de uso, categorizando la intensidad del tratamiento como con dosis bajas si el nº de DDD del sujeto era ($\leq 0,5$), intermedia ($>0,5$ a $1,0$) y alta ($>1,0$).

Los resultados (los cuatro de morbilidad y los dos de mortalidad) solo se incluyeron si ocurrieron después de la fecha de entrada en la cohorte. Se definió la primera incidencia como el primer resultado anotado en las historias clínicas de atención primaria durante el periodo de seguimiento, y sin que hubiera un registro previo del diagnóstico resultado en los registros de atención primaria y sin autoasignación de estos diagnósticos en la evaluación basal. Inicialmente estaba planeado documentar los riesgos de resultados a lo largo de 5 años; sin embargo, debido al pequeño número de eventos, se extendió el periodo de seguimiento a 10 años.

Para dar cuenta de estos factores de riesgo compartidos, y dada la naturaleza multifactorial de la enfermedad cardiometabólica, se identificaron como covariables un amplio rango de posibles factores de confusión: edad; género; índice de masa corporal (BMI); cociente cintura/cadera; tabaquismo e ingesta de alcohol; actividad física; historia parental, biomarcadores bioquímicos y hematológicos (apolipoproteínas A y B, vitamina D, triglicéridos, hemoglobina A1c); estatus socioeconómico (estado de la vivienda, número de vehículos por hogar, estado de empleo, estado de beneficios, rural/urbano, educación, ingresos por hogar) y enfermedades de larga duración autoinformadas (como medida genérica de “mala-salud”). Todos los factores de confusión fueron evaluados basalmente. Los análisis se restringieron a los participantes sin pérdida de información sobre los factores de confusión.

Los factores de confusión para cada resultado y periodo de seguimiento se seleccionaron mediante una aproximación por pasos con eliminación hacia atrás, comenzando con un modelo que incluyó la principal exposición de interés y todos los factores de confusión potenciales. La asociación entre tratamiento antidepresivo y cada resultado (diabetes, hipertensión, CV, CHD, mortalidad CVD y mortalidad por todas las causas) se cuantificó utilizando un modelo de riesgos proporcionales de Cox, con duración del estudio como escala temporal subyacente. El tratamiento antidepresivo se trató como una exposición variable en el tiempo. El cociente de posibilidades y los intervalos de confianza al 95% se estimaron para cada categoría de tratamiento antidepresivo (cualquiera, ISRS, otros) y variable resultado. Se proporcionó un modelo completamente ajustado con los factores de confusión. También se estimó el cociente de posibilidades y el intervalo de confianza al 95% por categoría de DDD para el seguimiento de 10 años.

Se realizó un análisis de sensibilidad excluyendo a los usuarios a corto plazo (<90 días). La comparación de las características basales entre aquellos sujetos en UK--Biobank con y sin asociación con los datos de atención primaria mostraron pocas diferencias.

En promedio, al 8% de los participantes de cada cohorte se les había prescrito un antidepresivo en el seguimiento a los 5 años y al 6% en el seguimiento a los 10 años. Los ISRS fueron la clase de antidepresivos más comúnmente prescritos (80-82%), y citalopram fue el ISRS más comúnmente prescrito (46-47%).

Mirtazapina fue el antidepresivo más comúnmente prescrito en la categoría “otros” (44-46%).

El tratamiento con ISRS se asoció con un descenso en el riesgo de diabetes a los 5 años (cociente de posibilidades 0,64; CI95%: 0,39-0,83) y a los 10 años (cociente de posibilidades 0,68; CI95%: 0,53-0,87), e hipertensión a los 10 años (cociente de posibilidades 0,77, CI95% 0,66-0,78). A los 10 años de seguimiento, el tratamiento con ISRS se ha asociado con aumento del riesgo de CV (cociente de posibilidades 1,34; CI95%: 1,02-1,77), mortalidad por CVD (cociente de posibilidades 1,87; CI95%: 1,38-2,53) y de la mortalidad por todas las causas (cociente de posibilidades 1,73; CI95%: 1,48-2,03), y el tratamiento con “otra” clase de antidepresivos se asoció con un incremento del riesgo de CHD (cociente de posibilidades 1,99; CI95%: 1,31-3,01), CVD (cociente de posibilidades 1,86; CI95%: 1,10-3,15) y mortalidad por todas las causas (cociente de posibilidades 2,20; CI95%: 1,71-2,84). Se evidenció un efecto dosis-respuesta para mortalidad por todas las causas, con las dosis mayores asociadas con un incremento del riesgo de este resultado. Esto se reflejó en el análisis de las dos clases de antidepresivos. El análisis de sensibilidad, eliminando individuos con periodos cortos de uso de antidepresivos no tuvo un efecto marcado sobre las asociaciones de interés.

El estudio encontró que el uso a largo plazo de antidepresivos se asoció con un incremento del riesgo de CHD, mortalidad CVD y por cualquier causa. Esto parece ser más problemático para antidepresivos diferentes de los ISRS (mirtazapina, venlafaxina, duloxetina, trazodona), con el uso de tales fármacos asociados con incremento del riesgo de CHD, mortalidad CVD y por cualquier causa a los 10 años al doble. Hubo también alguna evidencia de que los antidepresivos, en particular los ISRS, se asocian con una reducción del riesgo de desarrollar hipertensión y diabetes. Los hallazgos fueron particularmente evidentes después de 10 años de seguimiento.

La principal fortaleza de esta investigación es su anclaje en una cohorte de estudio nacional prospectiva rica en fenotipos a partir de los registros de atención primaria, lo que permitió examinar múltiples resultados cardiometabólicos y ha permitido el ajuste para una amplia variedad de factores de confusión medidos de forma prospectiva – ambos clínicos y socioeconómicos –, además de asegurar la disponibilidad de datos de alta calidad en términos de medida de la exposición y de los resultados.

Las limitaciones incluyen el lapso de tiempo entre la medición de los factores de confusión y los resultados (hasta 5 y 10 años). La falta de suficientes eventos para llevar adelante un análisis de sensibilidad al año de seguimiento, tampoco se han podido comparar los resultados por cada antidepresivo. Además, aunque se ha ajustado por un amplio rango de posibles factores de confusión, no se puede descartar la posibilidad de factores de confusión residuales. Tampoco se dispuso de información sobre la gravedad de la depresión en el momento de la prescripción y del resultado, ni se dispuso de información sobre los esquemas de dosificación. Los pacientes podrían no haber tomado su medicación como les fue prescrita, y por tanto es posible que haya alguna clasificación errónea de la exposición a los antidepresivos. Los errores tipo 1 podrían ser elevados porque se analizaron múltiples resultados, y los hallazgos significativos deben ser interpretados con precaución.

Solo el 44% de UK-Biobank estaban asociados con los datos de atención primaria en el momento del análisis y esto podría haber introducido sesgos. La cohorte del estudio es principalmente de origen étnico británico blanco, por lo que los hallazgos requieren replicación en cohortes de mayor diversidad étnica, particularmente dadas las diferencias étnicas en riesgo y enfermedad cardiometabólica.

Los antidepresivos, y especialmente los ISRS, pueden tener un buen perfil de seguridad a corto plazo, pero se asocian con resultados adversos a largo plazo: incrementos en CHD, CVD y todas las causas de mortalidad. Esto es importante porque la mayoría del sustancial aumento en la prescripción durante los pasados 20 o más años es por la repetición de prescripciones a largo plazo. Aunque no podemos establecer causalidad, están en general en línea con los hallazgos tempranos.

También se ha encontrado alguna evidencia de que, cuando se ajusta por otros factores clínicos y socioeconómicos, los antidepresivos – y particularmente los ISRS – pueden reducir el riesgo de desarrollar hipertensión y diabetes. Esto es intrigante y, si se respalda, sugiere líneas de investigación sobre los mecanismos implicados.

Comentarios de Emilio Pol Yanguas:

La categoría de “otros antidepresivos” constituye un grupo misceláneo, con fármacos como venlafaxina y duloxetina que se caracterizan por producir una considerable elevación de la presión sanguínea dependiente de la dosis. Por otra parte, los otros dos fármacos del grupo, mirtazapina y trazodona se caracterizan por su considerable efecto sedante.

Respecto a las categorías de dosis, el estudio categoriza como dosis medias cuando un sujeto recibía entre >0,5 y 1 DDD; (1 DDD corresponde a la dosis mediana); por tanto, habría sido más lógico considerar dosis medias las comprendidas entre >0,5 y 1,5 DDD. Los intervalos de dosificación recomendados en las fichas técnicas aprobados por la AEMPS son muy amplios especialmente hacia el lado de dosis altas; fluoxetina hasta 3 DDD; sertralina hasta 4 DDD; citalopram hasta 2 DDD;

paroxetina hasta 2,5 DDD; duloxetina se recomienda hasta 2 DDD; venlafaxina hasta 3,75 DDD; pero para mirtazapina la dosis máxima es solo de 1,5 DDD, y para trazodona es de hasta 4 DDD (ver Fichas técnicas de los respectivos medicamentos en CIMA-AEMPS, y la cuantía en mg de las correspondientes DDD en ATC-DDD index) [1,2]

La dificultad o riesgo de desarrollar un síndrome de retirada al intentar suprimir los distintos antidepresivos es variable, se considera que es baja para la fluoxetina, citalopram y mirtazapina, intermedio para sertralina, duloxetina y trazodona, y alto para venlafaxina y paroxetina [3]. Teniendo cuenta la relación hiperbólica entre dosis y ocupación del transportador de serotonina [4], es importante examinar si el mercado farmacéutico español ofrece medicamentos que permitan una retirada progresiva de la medicación. En la base de datos CIMA-AEMPS [1] para medicamentos humanos, puede constatarse que solo se dispone de formas farmacéuticas líquidas orales que permitan una retirada gradual adecuada de la fluoxetina y la sertralina. Hay una forma farmacéutica líquida oral de paroxetina, pero presenta problemas de suministro. La presentación de mirtazapina en comprimidos bucodispersables podría emplearse para la elaboración extemporánea de dosis progresivamente reducidas de este agente. Los comprimidos de trazodona son fraccionables hasta 1/6 de 1 DDD con comodidad, por tanto es posible una reducción progresiva. No existen presentaciones comerciales adecuadas para la retirada de citalopram, de duloxetina y de venlafaxina.

Referencias

1. CIMA :: Centro de información de medicamentos (aemps.es). <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
2. WHOCC - ATC/DDD Index https://www.whooc.no/atc_ddd_index/
3. Zwiebel SJ, Viguera AC. Discontinuing antidepressants: Pearls and pitfalls. *Cleve Clin J Med*. 2022 Jan 4;89(1):18-26. doi: 10.3949/ccjm.89a.21020. PMID: 34983798.
4. Sørensen, A., Ruhé, H.G. & Munkholm, K. The relationship between dose and serotonin transporter occupancy of antidepressants—a systematic review. *Mol Psychiatry* 27, 192–201 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01285-w>

Otros Temas de Farmacovigilancia

Uso reciente de la extrapolación pediátrica en el desarrollo de fármacos pediátricos en EE UU

(Recent Use of Pediatric Extrapolation in Pediatric Drug Development in US)

Ye J, Zhang V, Strimenopoulou F, Zhao Y, Pan H, Shabbout M, Gamalo M.

J Biopharm Stat. 2023 Feb 7:1-15. doi: 10.1080/10543406.2023.2170407.

<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10543406.2023.2170407?journalCode=lbps20>

Tags: aprobación regulatoria, prescripción pediátrica, FDA, EMA, etiquetado de medicamentos, ficha técnica de medicamentos

Resumen

Las regulaciones de la FDA exigen pruebas sustanciales de eficacia, a partir de ensayos adecuados y bien controlados, para los fármacos que se desarrollan tanto para adultos como para niños. Sin embargo, cuando está científicamente justificado, puede ser aceptable recurrir a la extrapolación. Históricamente, la extrapolación que hacía la FDA se basaba en un borrador de guía publicado en 2014, que introducía las categorías de extrapolación total, parcial y sin extrapolación.

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) adoptó una postura diferente en relación con la extrapolación pediátrica. Para comprender mejor el uso de la extrapolación en el desarrollo y la aprobación de medicamentos pediátricos, revisamos los cambios al etiquetado/ficha técnica pediátrica publicados por la FDA, centrándonos en las actualizaciones al etiquetado realizadas entre el 1 de enero de 2015 y el 31 de julio de 2021, el período en que la estrategia de extrapolación está en transición para armonizarse con la EMA.

Dentro de este periodo de tiempo, entre los 265 fármacos y productos biológicos con cambios en el etiquetado pediátrico, se identificaron 169 (63,8%) en los que se utilizó la extrapolación. Esto incluye 64 (24,2%) cambios de etiquetado en los que se utilizó la extrapolación completa, y 105 (39,6%) cambios de etiquetado en los que se utilizó la extrapolación parcial. Las principales áreas de enfermedad en las que se utilizó la extrapolación incluyen las neurociencias (40/53, 75,5%) y las enfermedades infecciosas (20/28, 71,4%).

El acercamiento a la extrapolación se identificó en términos de población fuente más allá del uso de adultos, así como de extrapolación a partir de ensayos clínicos realizados con la misma clase de fármaco. El uso de la extrapolación aumentó las tasas de nuevas indicaciones pediátricas y la ampliación de las indicaciones. Esta revisión ofrece el panorama más reciente de los cambios en el etiquetado pediátrico utilizando la extrapolación. Con la publicación de la guía E11A de la ICH (Consejo Internacional de Armonización) en abril de 2022, el documento también ofrece ideas para futuros programas de desarrollo de fármacos pediátricos.

Posibles interacciones farmacológicas en las prescripciones para los pacientes de una unidad de cuidados intensivos

(Interações medicamentosas potenciais em prescrições de pacientes internados em unidade de terapia intensiva)

de Oliveira, M. B. M., de Moraes, S. S., & Badin, R. C.

Brazilian Journal of Development, 2023; 9(1), 4912–4929. <https://doi.org/10.34117/bjdv9n1-337> (de libre acceso en portugués)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos* 2023; 26 (2)

Tags: interacciones farmacológicas en la UCI, Brasil, interacciones farmacológicas en el hospital

Las interacciones medicamentosas (IM) se definen como la interferencia de un fármaco en la acción de otro, con resultados positivos como aumento de la eficacia o negativos como aumento de la toxicidad y de los efectos adversos. Las interacciones se pueden clasificar en función de la gravedad (contraindicada, mayor, moderada y menor), la velocidad de acción (rápida, tardía e inespecífica) y la documentación (excelente, buena y mala).

El objetivo del estudio fue conocer el perfil de los pacientes, además de cuantificar y clasificar las posibles IM en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) de un hospital universitario federal de Manaus, durante el periodo de febrero a diciembre de 2019.

Las 78 prescripciones analizadas tenían 210 interacciones, de las cuales 59,5% eran de mayor gravedad, 70,5% con velocidad inespecífica y 73,3% contaban con documentación razonable.

En cuanto al perfil de los pacientes, el 53% eran mujeres y el 29,5% se encontraban en el grupo de edad entre 60 y 74 años. Entre las hipótesis diagnósticas al hospitalizarlos, el 36% fueron oncológicas. El fármaco más prescrito fue la dipirona, con 63 registros en total. Las IM más frecuentes fueron entre la insulina regular y la metoclopramida, y entre la metoclopramida y el tramadol.

El estudio de las interacciones farmacológicas en la UCI es muy importante, tanto por el estado crítico del paciente como por el uso de gran número de fármacos. El profesional farmacéutico puede participar en el equipo multidisciplinar, minimizando los riesgos y daños relacionados con los fármacos y aumentando la seguridad del paciente y la eficacia del tratamiento.

Uso de fármacos fuera de indicación y prevalencia de reacciones adversas a medicamentos en la unidad de cuidados intensivos de adultos en un hospital público brasileño. (Use of off-label drugs and the prevalence of adverse reaction to drugs in the adult intensive care unit of a Brazilian public hospital).

Moreira LP, Guedes MM, Perraud EB, Peixoto-Junior AA, Francelino EV, Fonteles MF
Rev Bras Farm Hosp Serv Saude [Internet]. 2023Mar.31 [cited 2023Apr.19];14(1):868.

<https://rbfhs.org.br/sbrafh/article/view/868> (de libre acceso en portugués e inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos* 2023; 26 (2)

Tags: prescripción fuera de etiqueta, prescripción fuera de indicación, algoritmo NARANJO, causalidad de las reacciones adversas

Resumen

Objetivo: Identificar la aparición de reacciones adversas a medicamentos (RAM) en pacientes que han recibido prescripciones fuera de indicación y están ingresados en una unidad de cuidados intensivos (UCI) de adultos.

Métodos: Estudio transversal y prospectivo que evaluó el uso de medicamentos fuera de indicación y la aparición de RAM en una UCI de adultos de un hospital brasileño entre marzo y agosto de 2018. Las prescripciones se clasificaron como de acuerdo con la etiqueta, fuera de etiqueta y sin licencia, y el algoritmo

NARANJO evaluó la aparición de eventos adversos. Los casos sospechosos de RAM se separaron entre medicamentos prescritos de acuerdo con la etiqueta y fuera de etiqueta.

Resultados: La prevalencia de uso fuera de etiqueta fue del 73,0%, y el 73,9% se prescribió tras el ingreso en la UCI. En cuanto a la categoría de uso fuera de etiqueta, el 23,6% se debió al volumen del diluyente. La clasificación farmacológica predominante fue la de antimicrobianos sistémicos, con un 16,8%. Los medicamentos que podrían ser peligrosos (PHD) representaron el 68,7% de los medicamentos prescritos fuera de indicación. Se identificaron sesenta sospechas de RAM en 26 pacientes registrados con sospecha de RAM, de las cuales el 85,0% resultaron del uso de medicamentos para usos no indicados en la etiqueta. Las reacciones más prevalentes se

clasificaron como probables (81,7%), y la diarrea fue el síntoma más frecuente. Hubo una asociación significativa entre el uso de medicamentos fuera de etiqueta, las prescripciones de medicamentos que pueden ser peligrosos y la aparición de RAM ($p < 0,05$).

Conclusiones: Los hallazgos mostraron que el evento de RAM fue más frecuente cuando los fármacos se usaron fuera de indicación y con las prescripciones de medicamentos que podrían ser peligrosos.

Evaluación de los criterios de clasificación de los medicamentos de uso durante el embarazo en distintos países.

(Avaliação dos critérios de classificação de medicamentos para uso na gestação em diferentes países).

Calazans Lima Rocha M, Rocha Cuzzuol B, de Souza Barcelos I, Oliveira Silva K. (2022).

Revista Saúde.Com, 2022;18(4). <https://doi.org/10.22481/rsc.v18i4.10204>

<https://periodicos2.uesb.br/index.php/rsc/article/view/10204> (de libre acceso en portugués)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos* 2023; 26 (2)

Tags: medicamentos durante el embarazo, peligros de los medicamentos para el feto, teratogénia

Maldivas, Nepal, China y Japón y, por último, de África se incluyeron los de Camerún y Angola.

Este estudio tiene como objetivo describir los criterios de clasificación de los medicamentos que se utilizan durante la gestación en diversos países, y abordar las herramientas de investigación en línea sobre los fármacos y sus efectos para la madre y el producto.

Los sistemas más importantes de clasificación para evaluar los riesgos de los medicamentos son las de Estados Unidos, Australia y Suecia, que sirven de modelo para otros países. En Canadá se han identificado estudios que apuntan a una nueva categoría de riesgo, aunque está poco documentada. En el Reino Unido se informó una estrategia descriptiva para documentar los riesgos de usar medicamentos en las gestantes. Estudios realizados en Alemania también presentaron información descriptiva, además de utilizar colores para determinar los riesgos y mencionaron una clasificación por grupos de la que se habla poco. También se encontraron páginas electrónicas que facilitaron el acceso a los prospectos de los medicamentos, así como a información sobre las interacciones de los medicamentos con el organismo de la madre y el feto.

La investigación se clasifica como exploratoria y descriptiva con enfoque cualitativo. Los países se seleccionaron de acuerdo con la disponibilidad y calidad de la información publicada en artículos científicos, sitios web y documentos oficiales. En América se abordaron los datos de Estados Unidos, Canadá, Brasil y Argentina. En Oceanía, los de Australia y Nueva Zelanda. En Europa, los de Suecia, Reino Unido y Alemania. En Asia, se consiguió información de Bangladesh, India, Indonesia,

Medicamentos inmunosupresores y biológicos en el embarazo, la lactancia y la fertilidad en enfermedades inmunomediadas

Ibarra Barrueta O et al.

Farmacia Hospitalaria 2023; 47 (1) 39-49

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1130634322000149> (de libre acceso en español)

Resumen

Objetivo. El objetivo de esta revisión es reunir la evidencia disponible de los diferentes medicamentos utilizados en las enfermedades inflamatorias inmunomediadas en la gestación y lactancia, su influencia en la fertilidad femenina y masculina, consejos sobre su suspensión antes de la concepción y servir de ayuda en la práctica clínica habitual para un mejor consejo al paciente en la planificación familiar.

Método. Se realizó una búsqueda bibliográfica, donde se seleccionaron los artículos publicados (estudios de revisión, observacionales y series de casos) en lengua inglesa o española hasta abril de 2020 que analizaban el manejo del embarazo, la lactancia y/o la fertilidad en pacientes con tratamientos utilizados en las enfermedades inflamatorias inmunomediadas de dermatología, reumatología y digestivas.

Resultados. Se seleccionaron un total de 95 referencias y se sintetizó la información de cada medicamento en tablas. Los fármacos contraindicados en el embarazo son los retinoides tópicos, pimecrolimus, inhibidores de la ciclooxigenasa 2, metotrexato, micofenolato de mofetilo, leflunomida, acitretina y tiopurinas. La falta de datos desaconseja el uso de apremilast,

tofacitinib, baricitinib, anakinra, abatacept, tocilizumab y los nuevos biológicos. Mientras que son seguros los salicilatos y los emolientes tópicos, el paracetamol, la terapia ultravioleta, la hidroxiclороquina y en la terapia biológica los anti-TNF se consideran de bajo riesgo, siendo el certolizumab el de elección durante todo el embarazo y la lactancia. La mayoría son compatibles con la exposición paterna, excepto algunos como la sulfasalazina, micofenolato y leflunomida, que se recomienda la suspensión del tratamiento previa a la concepción, y la ciclosporina con requerimientos de dosis inferiores a 2 mg/kg/día.

Conclusiones. En este contexto de tratamientos crónicos con potencial teratogénico, es necesario visibilizar la importancia de la planificación gestacional para seleccionar el fármaco más seguro.

Ante la calidad de los datos disponibles, sigue siendo necesaria la continua actualización de la información, así como el promover estudios observacionales de cohortes de pacientes embarazadas, lactantes y hombres en edad fértil, incluso realizar estudios prospectivos, con el fin de generar una mayor evidencia científica.

Análisis de las estrategias de evaluación y mitigación de riesgos de los medicamentos teratogénicos: Variabilidad en las medidas de prevención primaria y secundaria. (*Analysis of risk evaluation and mitigation strategies for teratogenic drugs: Variation in primary and secondary prevention measures*).

Brown BL, Kesselheim AS, Sarpatwari A

PLoS Med 2023; 20(3): e1004190. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004190> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos* 2023; 26 (2)

Tags: medicamentos durante el embarazo, peligros de los medicamentos para el feto, teratogenia

Puntos clave

- La teratogenicidad es una de las razones que la FDA utiliza con frecuencia para aplicar estrategias de evaluación y mitigación de riesgos (REMS) a los medicamentos de venta con receta que aprueban.
- Entre las 11 REMS para los 10 fármacos que analizamos, encontramos una variabilidad considerable sobre los

anticonceptivos que se requieren, para quién y cuándo, así como el momento y la frecuencia de las pruebas de embarazo obligatorias, lo que sólo se explica en parte por los riesgos teratogénicos conocidos de los fármacos.

- Es posible que sea necesario realizar más estudios sobre la idoneidad de las REMS para los fármacos con riesgos teratogénicos a fin de optimizar sus beneficios para la salud pública.

Efecto de la combinación de diuréticos, inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona y antiinflamatorios no esteroideos o metamizol (triple whammy) en la hospitalización por lesión renal aguda: Un estudio anidado de casos y controles. (*Effect of the combination of diuretics, renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors, and non-steroidal anti-inflammatory drugs or metamizole (triple whammy) on hospitalisation due to acute kidney injury: A nested case-control study*).

Calvo, DM, Saiz, LC, Leache, L, et al.

Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2023; 1- 12. doi:[10.1002/pds.5621](https://doi.org/10.1002/pds.5621)

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pds.5621>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos* 2023; 26 (2)

Tags: triple whammy, problemas renales, AINE

Resumen

Objetivo. El uso concomitante de diuréticos, inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o metamizol, conocido como "triple whammy" (TW), se ha asociado con un mayor riesgo de lesión renal aguda (LRA). Sin embargo, hay incertidumbre sobre su impacto en la hospitalización y la mortalidad. El objetivo del estudio fue analizar la asociación entre la exposición a TW y el riesgo de hospitalización por LRA, la mortalidad por cualquier causa y la necesidad de tratamiento renal sustitutivo (TRS).

Métodos. Se realizó un estudio de casos y controles anidado en una cohorte de adultos expuestos a al menos un diurético o inhibidor del SRAA entre 2009 y 2018, que estaban incluidos en la Base de Datos de Investigación Farmacoepidemiológica de los Sistemas Públicos de Salud (BIFAP). Los pacientes hospitalizados por LRA entre 2010 y 2018 (casos) se emparejaron con hasta 10 pacientes de la misma edad, sexo y región de España que no habían sido hospitalizados por LRA en

la fecha de hospitalización por LRA del caso con el que estaban emparejados (controles). La asociación entre la exposición a TW frente a la no exposición a TW y las variables de resultado se analizaron mediante modelos de regresión logística.

Resultados. Se incluyeron 480.537 participantes (44.756 casos y 435.781 controles) (edad media: 79 años). El riesgo de hospitalización por LRA fue significativamente mayor entre los expuestos a TW [odds ratio ajustada (aOR) 1,36; intervalo de confianza del 95% (IC 95%): 1,32-1,40], siendo mayor con la exposición actual (aOR 1,60; IC 95%: 1,52-1,69) y prolongada (aOR 1,65; IC 95%: 1,55-1,75). No se encontró ninguna asociación significativa con la necesidad de TRS. Inesperadamente, la mortalidad fue menor en los expuestos a TW (aOR 0,81; IC 95%: 0,71-0,93), lo que se puede deber a otras causas.

Conclusión. Cuando se utilizan concomitantemente diuréticos, inhibidores del SRAA y AINE o metamizol se debe aumentar la vigilancia, especialmente en pacientes de riesgo como los ancianos.

Desempeño de las razones de notificación proporcional subagrupadas en el sistema de notificación de eventos adversos de la FDA. (*Performance of subgrouped proportional reporting ratios in the US Food and Drug Administration (FDA) adverse event reporting system*).

Dauner DG, Zhang R, Adam TJ, Leal E, Heitlage V, Farley JF.
Expert Opin Drug Saf. 2023 Mar 7:1-9. doi: 10.1080/14740338.2023.2182289.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36800190/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos* 2023; 26 (2)

Tags: detección de señales de seguridad, Medwatch, FDA

Resumen

Antecedentes: Muchos algoritmos de detección de señales dan la misma importancia a la información de todos los productos y pacientes, lo que puede enmascarar señales o identificar a los falsos positivos como posibles señales. El análisis por subgrupos puede ayudar a corregir esta situación.

Diseño y métodos de investigación: Se utilizaron los archivos disponibles públicamente de los informes trimestrales del Sistema de Notificación de Eventos Adversos de la FDA, para el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2015 y el 30 de septiembre de 2017. Se comparó el análisis de la proporción de informes proporcionales (PIP) subagrupados por edad, sexo, tipo de informe de evento adverso a medicamentos, gravedad del evento adverso o informante con el análisis de la proporción de informes proporcionales cruda, utilizando sensibilidad,

especificidad, precisión y estadística c (o estadística de concordancia).

Resultados: La subagrupación identificó más señales que el análisis bruto: los subgrupos por edad (n = 78, aumento del 34,5%), sexo (n = 67, aumento del 15,5%) y notificador (n = 64, aumento del 10,3%). La subagrupación por edad o sexo aumentó tanto la sensibilidad como la precisión. La subagrupación por tipo de notificación o gravedad dio lugar a menos señales (n = 50, -13,8% en ambos casos). Los análisis subagrupados presentaron valores de estadístico c más elevados, siendo el de la edad el más alto (0,468).

Conclusiones: El subagrupar por edad o sexo produjo más señales con mayor sensibilidad y precisión que el análisis PIP crudo. La subagrupación por estas variables puede desenmascarar asociaciones que podrían ser importantes.

Utilidad de los diagnósticos alertantes CIE-10 para identificar acontecimientos adversos por los medicamentos en los servicios de urgencias

Jesús Ruiz Ramos, Marc Santos Puig, Laia López Vinardell, et al
Farmacia Hospitalaria 25 de enero de 2023 DOI: DOI: [10.1016/j.farma.2023.01.001](https://doi.org/10.1016/j.farma.2023.01.001)

Introducción

Los acontecimientos adversos por medicamentos (AAM), definidos como cualquier daño grave o leve causado por el uso terapéutico (incluyendo la falta de uso) de un medicamento¹, son un problema importante de salud pública, relacionado de forma frecuente con iatrogenia evitable. Se estima que aproximadamente el 5-10% de los ingresos hospitalarios y entre el 10-30% de las visitas a los servicios de urgencias hospitalarios (SUH) son el resultado de AAM, considerándose en su mayoría como prevenibles²⁻⁴.

Varios estudios publicados en la última década han demostrado que la implementación de programas multidisciplinarios enfocados a la prevención secundaria de los AAM en los pacientes que sufren un primer episodio puede ser una estrategia efectiva para reducir el riesgo de nuevas consultas sanitarias e ingresos hospitalarios⁵⁻⁸. No obstante, pese a ser un problema de salud altamente prevalente, hasta la fecha no se ha sistematizado el uso de herramientas que permitan identificar pacientes cuyo motivo de asistencia a los SUH pueda estar relacionado con un acontecimiento adverso por su medicación, siendo este un grupo de pacientes con un alto riesgo de nuevas consultas a urgencias a corto plazo⁴ y, por tanto, candidatos a programas de atención farmacéutica centrados en la mejora de su farmacoterapia.

La Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE) ha sido durante muchas décadas el instrumento esencial para la comparación nacional e internacional del nivel de salud de la población⁹. En

España, desde el año 2016 se utiliza el sistema de clasificación CIE-10-ES. Estos códigos son de gran utilidad para agrupar los motivos de asistencia sanitaria y resultan también una herramienta potencialmente útil para identificar pacientes cuyo diagnóstico oriente a un AAM. En este sentido, varios estudios han utilizado la codificación CIE para identificar pacientes con AAM como motivo de ingreso hospitalario^{10,11}, pero la experiencia descrita sobre su aplicación en el ámbito de los SUH es aún reducida.

El objetivo de este estudio ha sido evaluar la utilidad de una herramienta basada en los códigos diagnósticos CIE-10 para identificar pacientes que consultan a un servicio de urgencias por AAM.

Discusión

Los resultados del presente estudio muestran que los códigos diagnósticos CIE-10 K59.0-Estreñimiento, I16.9-Crisis hipertensiva e I95.1-Hipotensión ortostática permitieron detectar un gran número de pacientes que acudieron a urgencias por AAM, mientras que los diagnósticos E11.65-Diabetes mellitus tipo 2 con hiperglucemia y E16.2-Hipoglucemia no especificada presentaron una capacidad superior al 70% para detectar pacientes con AAM.

Las herramientas de cribado con diagnósticos alertantes para detectar AAM constituyen una estrategia desarrollada con éxito en varios países^{15,16}, habiéndose incorporado a los sistemas electrónicos de prescripción. El enfoque novedoso presentado en

este estudio se centra en aplicar esta herramienta de detección de AAM en un SUH, para identificar aquellos pacientes que podrían beneficiarse de programas de atención farmacéutica individualizados, a fin de reducir el alto riesgo de nuevas visitas a urgencias o reingresos^{3,4}.

Los programas de prevención secundaria en los pacientes de alto riesgo de AAM han demostrado ser efectivos para prevenir nuevas consultas a los SUH y reingresos hospitalarios^{5,12}. No obstante, la carga asistencial de los SUH, que ofrecen una atención continua de 24 h, impide poder identificar adecuadamente a todos los pacientes atendidos por acontecimientos adversos asociados a su tratamiento. Es por ello que disponer de herramientas de identificación de estos pacientes, que permitan una actuación precoz tras el alta, es un elemento que facilitaría el abordaje de este tipo de programas. En los 310 pacientes que presentaron AAM fue posible aplicar medidas de prevención secundaria (conciliación de la medicación y revisión centrada en la persona, llamada telefónica a las 48 h y contacto con el siguiente proveedor de salud).

De acuerdo con los datos obtenidos, la codificación al alta de pacientes con diagnóstico de diabetes y alteraciones de la glucemia (E10.1, E10.2), así como las crisis hipertensivas (I16.9), presentaron una capacidad superior al 70% para detectar consultas relacionadas con fracasos en la farmacoterapia, debiendo ser considerados por tanto como diagnósticos alertantes de pacientes candidatos a la implementación de estrategias de prevención secundaria. Por otro lado, pese a la reducida asociación entre el diagnóstico K59.0-Estreñimiento y AAM, próxima al 30%, la alta frecuencia de pacientes dados de alta con este diagnóstico ha permitido detectar un importante número de pacientes con AAM.

Los casos de estreñimiento asociados a fármacos, codificados en nuestro análisis como falta de tratamiento con laxantes, han supuesto un número relevante de casos. Es conocido que la alta carga anticolinérgica en el tratamiento crónico de pacientes frágiles, así como el uso de fármacos opioides contribuyen a gran parte de las consultas a los SUH por este diagnóstico^{17,18}, siendo su análisis de especial interés. El uso de este código diagnóstico

en grupos de pacientes específicos (pacientes frágiles, paliativos o psiquiátricos) probablemente aumentaría el porcentaje de AAM detectados. Cabe destacar que los diagnósticos D62- Anemia poshemorrágica aguda e I74.3- Embolia y trombosis de arterias de los miembros inferiores presentan una baja asociación con AAM, siendo por tanto el análisis de los pacientes con estos diagnósticos de escasa rentabilidad para detectar mejoras en la farmacoterapia.

Este estudio presenta ciertas limitaciones. En primer lugar, su carácter unicéntrico limita los resultados a las particularidades en la codificación del centro en el que se realizó el análisis. No obstante, la codificación CIE-10 es un sistema universal y la metodología de nuestro estudio puede ser un punto de partida para abordar su replicabilidad en otros centros. Por otro lado, la selección de los CIE-10 objeto de estudio se ha basado en un consenso de expertos del centro, con base en los datos disponibles de consultas frecuentes a urgencias por AAM en el propio centro, quedando excluidos aquellos CIE-10 menos prevalentes. Estudios previos han encontrado asociación de entre otros diagnósticos al ingreso y AAM^{19,20}, siendo descartados en nuestro estudio por su baja frecuencia en la unidad. Futuros estudios con un mayor tamaño muestral deben abordar este problema y analizar la sensibilidad de estos códigos diagnósticos menos frecuentes en los SUH. Además, debido a la metodología propia de la recogida de datos, nuestro estudio no ha permitido analizar la sensibilidad de estos códigos para detectar la totalidad de pacientes que consultan los SUH por AAM. No obstante, la metodología presentada permite detectar un gran número de pacientes, hasta ahora no identificados, candidatos a la mejora de su farmacoterapia.

En resumen, los códigos CIE-10 son una herramienta de utilidad para identificar pacientes que consultan los SUH con AAM, pudiendo ser utilizados para abordar intervenciones de prevención secundaria individualizadas con el objetivo de prevenir nuevas consultas al sistema sanitario.

Puede leer el artículo completo en el en: [10.1016/j.farma.2023.01.001](https://doi.org/10.1016/j.farma.2023.01.001)