

# 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 24, número 4, noviembre 2021**



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

### **Editores**

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

### **Asesores en Farmacología**

Rogelio A. Fernández Argüelles, México  
Mariano Madurga, España

### **Asesor de Farmacia**

Emilio Pol Yanguas

### **Asesor en Prescripción y Utilización**

Juan Gervás, España

### **Corresponsales**

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

### **Webmaster**

People Walking

### **Equipo de Traductores**

Núria Homedes, EE UU  
Enrique Muñoz Soler, España

Antonio Ugalde, EE.UU.

María Cristina Latorre, Colombia  
Andrea Carolina Reyes Rojas, Colombia

### **Editores Asociados**

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

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

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

## Índice

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2021; 24 (4)

---

### Investigaciones

---

Apixabán, edoxabán, rivaroxabán: factores de riesgo elevado de hemorragia o trombosis Revue Prescrire 2020; 40 (441): 506-509	1
Cetirizina: distonía y otros síntomas extrapiramidales Revue Prescrire 2020; 40(440): 430-431	5
Litio durante el embarazo: malformaciones, fetotoxicidad y efectos inciertos a largo plazo Revue Prescrire 2020; 40(435): 26-28	6

---

### Entrevista

---

David Felson, sobre los medicamentos de uso frecuente que pueden aumentar el riesgo de artritis – según un estudio, los inhibidores de la bomba de protones y los diuréticos tiazídicos pueden provocar condrocalcinosis. Scott Harris	9
---	---

---

### Solicitudes y Retiros del Mercado

---

Medicamento para el mieloma es retirado del mercado pocos meses después de su aprobación: datos del ensayo confirmatorio no lograron convencer a la FDA para que le otorgara el permiso de comercialización definitivo Charles Bankhead	10
La FDA debería prohibir rápidamente la sustancia ilegal tianeptina, similar a los opioides Worst Pills, Best Pills, julio de 2021	10

---

### Solicitudes y Cambios al Etiquetado/Ficha Técnica

---

Efavirenz y embarazo: microcefalia y anomalías congénitas del tubo neural Revue Prescrire 2020; 40 (440): 435	12
La FDA exige la inclusión de advertencias sobre el aumento de riesgo de sufrir efectos cardiovasculares graves, cáncer, coágulos sanguíneos y muerte a causa de los inhibidores de la quinasa Janus usados para tratar ciertos padecimientos inflamatorios crónicos FDA, 1 de septiembre de 2021	13
La FDA añade nuevas advertencias para los expansores del volumen de sangre: los productos de hidroxietil-almidón se deben utilizar para expandir el volumen de sangre, a menos que no haya otras opciones Nicole Lou	14
BMS retira la indicación de Opdivo como monoterapia para el carcinoma hepatocelular Pharmacy Practice News, 27 de julio de 2021	14
La Unión Europea descubre que la vacuna de Johnson & Johnson podría estar relacionada con otro problema tromboembólico raro Reuters, 4 de octubre de 2021	15

---

### Reacciones Adversas e Interacciones

---

Asociación entre el uso a largo plazo de anticonvulsivantes inductores de enzimas y las enfermedades cardiovasculares Josephson CB et al	15
Bimatoprost y gotas oftálmicas similares: enoftalmos Revue Prescrire 2020; 40(442):595-596	16
Corticosteroides para tratar el asma y riesgo de fracturas Salud y Fármacos	18

Degarelix: rabdomiólisis Revue Prescrire 2020; 40(443):662	18
Fluconazol oral y embarazo Salud y Fármacos	19
Inhibidores de la bomba de protones asociados con un mayor riesgo de fracturas y asma en los niños Worst Pills, Best Pills, junio de 2021	20
Mecasermina: tumores benignos y malignos Revue Prescrire 2020; 40(443):664	21
Tocilizumab: daño hepático grave Revue Prescrire 2020; 40 (441): 500	22
Trabectedina: más peligroso que beneficioso en el cáncer de ovario, pero la EMA mantiene su postura Rev Prescrire 2021; 41 (451): 346	22
Tramadol: ¿aumento de la mortalidad? Rev Prescrire 2020; 40 (437): 189-191	23
Información regional y global consolidada sobre eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI) contra la Covid-19 y otras actualizaciones OPS, 20 de septiembre de 2021	24

---

### **Precauciones**

---

Suecia y Dinamarca interrumpen la administración de la vacuna Covid 19 de Moderna a los jóvenes Salud y Fármacos, 6 de octubre	25
Riesgos e incertidumbres de los gabapentinoides Alzueta N, Garcia P, Irigoyen I	25
Debido al riesgo de lesión hepática grave, la FDA restringe el uso de Ocaliva (ácido obeticólico) en pacientes con colangitis biliar primaria (CBP) con cirrosis avanzada FDA, mayo de 2021	26
Terbinafina y embarazo Salud y Fármacos	26
Toxicidad renal por tenofovir: A propósito de un caso Rodriguez Murgas JE, Pimienta Redondo CA, Montoya Jaramillo Met al	27
La EMA informa tres posibles nuevas reacciones adversas de las vacunas de ARNm Mónica Gail	27
Riesgo de cáncer por consumir valsartán contaminado con nitrosaminas Salud y Fármacos	27
Según un estudio, los suplementos dietéticos causan lesiones hepáticas graves a los australianos, algunos requieren trasplantes Melissa Davey	28
Cambios menstruales tras recibir la vacuna contra covid-19 BMJ 2021; 374:n2211	29

---

### **Otros Temas de Farmacovigilancia**

---

Detección de errores de medicación mediante un programa de seguimiento y minimización en pacientes ambulatorios de Colombia, 2018-2019	31
--	----

---

## Investigaciones

### Apixabán, edoxabán, rivaroxabán: factores de riesgo elevado de hemorragia o trombosis

Revista Prescrire 2020; 40 (441): 506-509

Traducido por Candela Sznajderman, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2021; 24(4)

**Tags:** anticoagulación, factor Xa, aarfarina, anticoagulante, trombosis, INR, anticoagulante de acción directa, xabanes, xábanes, fibrilación auricular, diuréticos, sartanes

- *Apixabán*, edoxabán y rivaroxabán son anticoagulantes orales de acción directa que inhiben el factor Xa. Hasta mediados de 2020, no se ha encontrado ningún análisis de laboratorio de rutina para cuantificar su efecto anticoagulante, mientras que el efecto de la *warfarina*, un anticoagulante oral estándar, se puede supervisar fácilmente mediante el cociente internacional normalizado (INR, por sus siglas en inglés).
- Los datos de ensayos clínicos, de estudios de cohorte y de farmacovigilancia se pueden utilizar para identificar los factores que aumentan el riesgo de hemorragia o trombosis, algunos de los cuales involucran un error en la administración de los medicamentos.
- Los principales factores y negligencias que aumentan el riesgo de hemorragia con el uso de estos anticoagulantes orales de acción directa son: edad avanzada; insuficiencia renal o hepática; bajo peso [índice de masa corporal (IMC) por debajo de los 18,5 kg/m<sup>2</sup>]; ciertas enfermedades que aumentan la probabilidad de hemorragia, e interacciones farmacológicas que aumentan los niveles de anticoagulación en la sangre o que tienen efectos aditivos que incrementan el riesgo de hemorragia.
- Los principales factores y negligencias que aumentan el riesgo de trombosis con el uso de «xabanes» son: omisión o retraso en la administración de una dosis; interacciones farmacológicas que reducen los niveles anticoagulantes en la sangre o que tienen efectos antagónicos; períodos de niveles de anticoagulación bajos luego de cambiar a un antagonista de la vitamina K, y, en el caso de *edoxabán*, depuración de creatinina superior a 95 ml/min.
- En la práctica, desde mediados de 2020, ante el consumo de dichos anticoagulantes, resulta esencial considerar los factores que aumentan el riesgo de hemorragia o trombosis, además de supervisar al paciente frente a cualquier alteración de estos riesgos, como aparición de comorbilidades, administración de nuevos fármacos o interrupción de medicamentos.

*Apixabán*, *edoxabán* y *rivaroxabán* (también denominados «xabanes») son anticoagulantes orales de acción directa que inhiben el factor Xa; ergo su terminación «-xabán» en sus denominaciones comunes internacionales (DCI). Están autorizados para la prevención o el tratamiento de la trombosis en diferentes casos médicos o quirúrgicos. Al igual que el resto de los anticoagulantes, su principal reacción adversa es el riesgo de hemorragia posiblemente grave o incluso mortal debido a un exceso de anticoagulación. En caso contrario, la falta de anticoagulación acarrea el riesgo de trombosis [1-4].

El manejo del tratamiento con xabanes resulta difícil. Desde

mediados 2020, no ha habido pruebas de laboratorio de uso rutinario para cuantificar el efecto anticoagulante de dichos medicamentos, el cual se logra dentro de un plazo de 2 a 4 horas posteriores a su administración. Su vida media en el plasma es de alrededor de 12 horas [1, 3]. Esta duración relativamente corta del efecto supone una ventaja en caso de sobredosis o hemorragia y una desventaja cuando los pacientes reciben dosis insuficientes u omiten una de ellas.

La pregunta es: a partir de 2020, ¿qué factores han implicado, en la práctica, un riesgo muy elevado de hemorragia o trombosis en el tratamiento con *apixabán*, *edoxabán* o *rivaroxabán*?

Esta revisión se basa sobre todo en los datos proporcionados en la documentación publicada por las agencias reguladoras de medicamentos y en los resultados de ensayos clínicos y estudios farmacoepidemiológicos identificados mediante nuestra búsqueda bibliográfica (véase «Búsqueda bibliográfica y metodología» más adelante).

#### Informes: principalmente hemorragia

Desde fines del decenio 2000-10, se han registrado miles de casos de hemorragia o trombosis, algunas veces mortales, vinculados a estos anticoagulantes, tanto en Francia como en otros países.

La Agencia nacional de seguridad de medicamentos y productos sanitarios de Francia (ANSM) llevó a cabo una encuesta nacional de farmacovigilancia sobre *rivaroxabán* entre 2009 y 2015. Se registraron 2.989 casos de reacciones adversas graves [5, 6]. El 64 % (1.911 casos) fueron episodios hemorrágicos, de los cuales 1.131 fueron graves y afectaron, más que nada, el tracto digestivo o el sistema nervioso central. De los 548 casos de trombosis, 360 fueron graves e implicaron flebotrombosis, embolia pulmonar y accidente cerebrovascular isquémico. De las 324 muertes, 250 guardaban relación con la hemorragia.

La ANSM realizó una encuesta nacional de farmacovigilancia sobre *apixabán* entre 2012 y 2017. De los 1.296 casos registrados de reacciones adversas graves, el 60 % implicaron episodios hemorrágicos, que afectaron sobre todo el sistema nervioso central o el tubo digestivo. De las 149 muertes, 115 estuvieron vinculadas a la hemorragia [5-10].

Asimismo, la hemorragia representó un gran porcentaje de las reacciones adversas a los xabanes registradas en países como los Países Bajos, Noruega, Australia, Canadá, Estados Unidos y Japón [11-15].

#### Factores que aumentan el riesgo de hemorragia

El análisis de los datos de los ensayos clínicos de estos tres anticoagulantes y de los informes de las reacciones adversas de los medicamentos ayuda a determinar las circunstancias en las que se produce la hemorragia con los xabanes; las cuales, en ciertas oportunidades, implican errores en la utilización de los medicamentos. Esta información, junto con la comprensión del

proceso de metabolización, es útil para la prevención.

#### Los datos de ensayos y estudios farmacoepidemiológicos.

Según los resultados de un ensayo clínico de *rivaroxabán* en comparación con el antagonista de la vitamina K, realizado en más de 14.000 pacientes con fibrilación auricular, los factores vinculados a la hemorragia grave eran: edad avanzada, sexo masculino, uso de *aspirina*, hemorragia digestiva previa, anemia, presión arterial diastólica mayor a 90 mmHg y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) [16]. En un estudio de cohorte de 7.141 pacientes con fibrilación auricular, de los cuales el 56 % tomaban *rivaroxabán*, se demostró que los factores asociados a los episodios hemorrágicos graves eran: edad avanzada, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, episodio hemorrágico previo y uso concomitante de un antiplaquetario [17].

Edad avanzada, comorbilidades y polimedición fueron los factores registrados en un ensayo clínico comparativo entre *edoxabán* y *warfarina* para el tratamiento de la flebotrombosis profunda, en el cual participaron más de 8000 pacientes [18].

Por otra parte, un análisis de un ensayo clínico de *apixabán* frente a *warfarina* para la fibrilación auricular, que incluyó a más de 18.000 pacientes, identificó los siguientes factores de riesgo: edad avanzada, episodio hemorrágico previo, accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio, diabetes, insuficiencia renal, niveles bajos de hematocrito y uso concomitante de *aspirina* o un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) [19].

**Insuficiencia renal, aunque sea moderada.** Aproximadamente, los riñones eliminan sin alteraciones entre un cuarto y un tercio del *rivaroxabán*, *apixabán* y *edoxabán*. Los niveles plasmáticos de estos fármacos aumentan en pacientes con insuficiencia renal, lo que supone un riesgo de hemorragia por exceso de anticoagulación [20].

En el estudio de farmacovigilancia sobre *rivaroxabán*, llevado a cabo en Francia, se analizaron 107 casos de hemorragia por errores en la administración de los medicamentos. En casi el 25 % de estos casos, no se había ajustado la dosis en función de la insuficiencia renal [6-8].

Sin embargo, modificar la dosis es una tarea riesgosa si no se realiza un análisis de laboratorio para cuantificar el efecto anticoagulante de los xabanes. Desde mediados de 2020, los resúmenes de las características de los productos que se utilizan en Europa recomiendan tener precaución o ajustar la dosis, según el fármaco, en los pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina de entre 15 y 30 ml/min). Para la insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina de entre 30 y 49 ml/min), en algunos resúmenes europeos y estadounidenses de las características del producto (en inglés se conocen como Summary of product characteristics SmPC) también sugieren ajustar la dosis, según el fármaco y la situación clínica. No obstante, no se recomienda hacerlo en pacientes cuya depuración de creatinina ronde los 50 y 80 ml/min [21-26].

**Edad avanzada.** El análisis de los informes de hemorragia en el estudio francés de farmacovigilancia sobre los xabanes de acción directa demostró que la edad media de los pacientes que recibían

*rivaroxabán* era 72 años, y, en el caso de *apixabán*, 77 años [5-10].

En el análisis japonés, cerca del 55 % de los episodios hemorrágicos con *edoxabán* ocurrieron en pacientes de 75 años o más (23 de 42 pacientes) [15].

Los pacientes mayores suelen contar con numerosos factores que aumentan el riesgo de hemorragia durante el tratamiento con dichos anticoagulantes, como bajo peso, insuficiencia renal y polimedición (que aumenta la probabilidad de interacciones farmacológicas) [27].

**Insuficiencia hepática.** Las enfermedades hepáticas graves se relacionan con el aumento del riesgo de hemorragia. La insuficiencia hepática también puede incrementar los niveles de anticoagulantes en sangre, mediante la disminución de las funciones depuradoras y metabólicas del hígado [28].

Nuevamente, ajustar la dosis de estos pacientes es una tarea peligrosa sin tener un análisis de laboratorio para cuantificar el efecto anticoagulante de *apixabán*, *edoxabán* y *rivaroxabán*.

Desde mediados de 2020, los SmPC europeos y estadounidenses han desaconsejado el uso de estos tres anticoagulantes en pacientes con una «enfermedad hepática vinculada a una coagulopatía que acarree un riesgo de hemorragia grave» (21-26).

**Bajo peso: IMC menor a 18,5.** La relación entre el índice de masa corporal (IMC) y la hemorragia grave se investigó en un estudio en el que participaron 1.353 pacientes en tratamiento anticoagulante por fibrilación auricular. Se descubrió que los pacientes con un IMC menor a 18,5 kg/m<sup>2</sup> tenían un riesgo mayor de hemorragia, importante en términos estadísticos (aproximadamente entre 4 y 5 veces mayor), en comparación con aquellos cuyo IMC se encontraba dentro del rango de peso «normal» o era superior a 25 o 30 kg/m<sup>2</sup> (pacientes con sobrepeso u obesidad) [29].

**Dolencias susceptibles de causar hemorragias.** Al igual que con otros anticoagulantes, el riesgo de hemorragia durante el tratamiento con *apixabán*, *edoxabán* o *rivaroxabán* aumenta con la presencia de dolencias susceptibles de causar una hemorragia, por ejemplo, úlceras pépticas, várices esofágicas, un tumor con un riesgo elevado de provocar hemorragia, hemorragia intracraneal reciente, aneurisma, entre otras [21-26].

**Exceso de anticoagulación provocada por otros medicamentos.** Alrededor del 40% de los episodios hemorrágicos registrados en el estudio francés de farmacovigilancia sobre *rivaroxabán* guardaban relación con interacciones de medicamentos. En la mitad de estos casos, un medicamento concomitante redujo la metabolización o la depuración de los xabanes, lo que causó su acumulación en el organismo. En la otra mitad de los casos, el medicamento concomitante fue el motivo de la hemorragia [6-8].

La principal responsable de metabolizar *rivaroxabán* y *apixabán* es la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450. Estos tres anticoagulantes son, además, sustratos de la glicoproteína P. Se eliminan, en parte, por los riñones. Se podría esperar que el uso

concomitante de medicamentos que inhiben la isoenzima CYP3A4 o la glicoproteína P —como los antiarrítmicos, los bloqueantes de los canales de calcio, los macrólidos y los antifúngicos azoles—, o de medicamentos que reducen la función renal —como los diuréticos, los antiinflamatorios no esteroideos, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II, también conocidos como sartanes) y *aliskiren*—, aumentasen los niveles plasmáticos de los xabanes, y, por lo tanto, el riesgo de hemorragia [20].

**Riesgo adicional de hemorragia.** El riesgo de hemorragia con los xabanes aumenta con el uso concomitante de otros medicamentos que pueden causar hemorragia, como otros anticoagulantes, antiplaquetarios, antiinflamatorios no esteroideos, antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, algunas prostaglandinas, dosis altas de penicilinas, algunas cefalosporinas y *ácido valproico* [20-26].

**Exceso de anticoagulación al cambiar de un antagonista de la vitamina K a un anticoagulante xabán.** Los xabanes surten efecto anticoagulante a las 2 y 4 horas. En cambio, el efecto anticoagulante de los antagonistas de la vitamina K disminuye lentamente después de suspender el tratamiento.

Tras interrumpir el antagonista de la vitamina K, se debería comenzar el tratamiento con *rivaroxabán*, *apixabán* o *edoxabán* únicamente una vez que el INR sea menor o igual a 2 o 2,5 [21-26].

#### Situaciones que aumentan el riesgo de trombosis

Algunas situaciones, incluyendo errores en la administración de medicamentos, aumentan la incidencia de trombosis durante el tratamiento con un xabán.

**Retraso u omisión de dosis.** *Rivaroxabán*, *apixabán* y *edoxabán* tienen una vida media corta en el plasma: su efecto anticoagulante disminuye entre las 12 y 24 horas posteriores a la última dosis. El retraso u omisión de una dosis puede resultar en la falta de anticoagulación y, por lo tanto, en episodios trombóticos.

Por lo general, se recomienda tomar la dosis omitida lo antes posible el mismo día y la siguiente dosis a la hora habitual del día siguiente [21-26, 30]. No se debe aumentar la dosis siguiente, debido al riesgo de hemorragia.

Examinar los factores que hicieron que el paciente olvidase tomar una dosis puede ayudar a evitar que vuelva a suceder.

#### La falta de anticoagulación por interacciones farmacológicas.

Los medicamentos que inducen la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 o la glicoproteína P, como *rifampicina*, *fenitoína*, *carbamazepina*, *fenobarbital* o *hypericum perforatum*, aumentan la metabolización de *rivaroxabán*, *apixabán* y *edoxabán*, y reducen sus niveles plasmáticos, lo que incrementa el riesgo de episodios trombóticos por la falta de anticoagulación [20-26].

**Antagonismo por interacciones farmacológicas.** El riesgo de provocar episodios trombóticos vinculados a *rivaroxabán*, *apixabán* o *edoxabán* aumenta con el uso concomitante de

fármacos propensos a causar trombosis. Algunos ejemplos incluyen: los tratamientos hormonales que se utilizan como anticonceptivos, tratamientos para la menopausia o el cáncer de mama, o antiandrógenos; ciertos medicamentos para el tratamiento del cáncer que inhiben actividad del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) o del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), y algunos inmunosupresores que inhiben las cinasas de Jano o el mTOR [20-26].

**Depuración de creatinina de más de 95 ml por minuto: disminución de los niveles de edoxabán.** Las concentraciones de *edoxabán* en el plasma se reducen en aquellos pacientes con muy buena función renal. Comparados con los pacientes cuya depuración de creatinina está entre 50 y 80 ml/min, los niveles de *edoxabán* son en promedio un 30 % más bajos en los pacientes cuya depuración de creatinina es superior a 80 ml/min, y un 40 % menores cuando es superior a 95 ml/min [23, 26].

En un ensayo clínico comparativo entre *edoxabán* y *warfarina* en pacientes con fibrilación auricular no valvular, se descubrió que la frecuencia de accidente cerebrovascular isquémico se duplicaba en el grupo que tomaba *edoxabán* cuando la depuración de creatinina era superior a los 95 ml/min (un intervalo de confianza del 95 %, 1,2 - 4,0) [26].

Desde mediados de 2020, en EE UU está contraindicado el uso de *edoxabán* en dicho caso; en cambio, el SmPC de Europa aconseja evasivamente «una evaluación cuidadosa del riesgo individual de tromboembolia y hemorragia» [23, 26].

En Europa y EE UU, el SmPC de *rivaroxabán* y *apixabán* no mencionan la posibilidad de que tenga una eficacia reducida en los pacientes con una depuración de creatinina superior a 95 ml/min [21, 22, 24, 25].

**La falta de anticoagulación al sustituir un xabán por un antagonista de la vitamina K.** En los ensayos comparativos de *rivaroxabán* y *warfarina* en pacientes con fibrilación auricular no valvular, la sustitución de *rivaroxabán* por *warfarina* no supuso, en líneas generales, un período de coadministración de ambos anticoagulantes. Los pacientes no tuvieron la anticoagulación necesaria durante el período entre la interrupción de *rivaroxabán* y la obtención de un INR satisfactorio. Se observó un aumento en la incidencia de accidentes cerebrovasculares durante los 28 días posteriores al término del ensayo: 22 accidentes cerebrovasculares entre los 4.637 pacientes en el grupo de *rivaroxabán*, en contraste con 6 casos entre los 4691 pacientes en el grupo de *warfarina* [24].

Al cambiar de un xabán a un antagonista de la a K, ambos anticoagulantes deben administrarse juntos hasta que el INR sea mayor a 2, el cual deberá medirse momentos antes de tomar el xabán, ya que esta clase de anticoagulante interfiere con la valoración del INR. Después de interrumpir el xabán, el INR solo evalúa el efecto del antagonista de la vitamina K [21-26, 28].

**Pacientes con sobrepeso y obesidad.** Los SmPC de los xabanes no recomiendan ajustar la dosis en pacientes con sobrepeso u obesidad. Sin embargo, el SmPC de *apixabán* menciona que la exposición a este es 30% menor en pacientes cuyo peso supera los 120 kg en comparación aquellos cuyo peso varía entre los 65

kg y 85 kg [21-26]. La búsqueda bibliográfica no identificó estudios que incluyeran cirugías bariátricas.

**En la práctica.** Al igual que otros anticoagulantes, *apixabán*, *edoxabán* y *rivaroxabán* pueden causar hemorragia. El manejo del tratamiento con xabanes es particularmente difícil debido a los diversos factores que aumentan el riesgo de sangrado o su ineficacia y el hecho de que a mediados de 2020 no haya pruebas rutinarias de laboratorio, lo que no ha permitido cuantificar su efecto anticoagulante o comprobar su eficacia [31].

En estas situaciones, la ventaja del anticoagulante estándar, *warfarina*, es que su efecto anticoagulante se puede medir de manera confiable a través de análisis de rutina de INR. Además, las situaciones de alto riesgo vinculadas con los xabanes y la *warfarina* difieren en cierta medida: por ejemplo, la metabolización de la *warfarina* no se ve afectada por la insuficiencia renal [20].

Sin importar qué anticoagulante se administre, los pacientes deberían tener en cuenta la importancia de tomarlo regularmente, y de informar y buscar asesoramiento de un profesional de la salud en caso de que su situación cambie.

Revisión del Equipo Editorial: sin conflictos de interés.

### Búsqueda bibliográfica y metodología

Nuestra investigación bibliográfica se basó en un eventual análisis continuo de la lista de contenidos de las principales revistas internacionales y de los boletines para miembros de la Sociedad Internacional de Boletines de Medicamentos (ISDB, por sus siglas en inglés) en la biblioteca de *Prescrire*. Asimismo, consultamos de manera sistemática la fuente de farmacología clínica, *Martindale: The Complete Drug Reference*. Además, investigamos los documentos publicados hasta el 19 de marzo de 2020 en las siguientes bases de datos: Embase (1996 - semana undécima de 2020) y Medline (1946 - primera semana de marzo de 2020), y los sitios Web de la ANSM, de la EMA y de la FDA. También comparamos las advertencias de los SmPC europeos y la información en los prospectos estadounidenses de estos fármacos. Esta revisión se preparó utilizando la metodología estándar de *Prescrire*, que incluye la verificación de la selección de documentos y su análisis, revisión externa, y numerosos controles de calidad.

1. Prescrire Editorial Staff. «Bleeding with dabigatran, rivaroxaban and apixaban. No antidote, and little clinical experience» *Prescrire Int* 2013; 22 (139): 155-159.
2. Prescrire Editorial Staff. «Edoxaban. A third factor Xa inhibitor anticoagulant: no proven advantages». *Prescrire Int* 2017; 26 (178): 13-14.
3. Prescrire Editorial Staff. «Oral anticoagulants in atrial fibrillation. Warfarin or apixaban, depending on the clinical situation». *Prescrire Int* 2019; 28 (205): 159-160.
4. Prescrire Rédaction. «rivaroxaban (Xarelto<sup>o</sup>) et atteintes coronariennes ou artériopathies périphériques» *Rev Prescrire* 2019; 39 (430): 570.
5. ANSM. «Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance - CT012013083 - Compte-rendu de séance du 12 novembre 2013». 22 de noviembre de 2013: 21 páginas.
6. ANSM. «Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance - CT012015063 - Compte-rendu de séance du 16 juin 2015». 19 de junio de 2015: 27 páginas.
7. ANSM. «Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance - CT012014053 - Compte-rendu de séance du 20 mai 2014». 30 de junio de 2014: 26 páginas.
8. ANSM. «Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance - CT012014103 - Compte-rendu de séance du 9 décembre 2014». 9 de enero de 2014: 26 páginas.
9. ANSM. «Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance - CT012016053 - Compte-rendu de séance du 14 juin 2016». 27 de marzo de 2016: 25 páginas.
10. ANSM. «Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance - CT01201706 - Compte-rendu de séance du 6 juin 2017». 8 de junio de 2017: 23 páginas.
11. Lareb. «Update overview 2019 of reports on direct oral anticoagulants (DOACs) and the antidote idarucizumab» 4 de abril de 2019: 18 páginas.
12. EekAKetal. «Anticoagulant-associatedadversedrugreactionsin 2013-15». *Tidsskr Nor Laegeforen* 2018; 138 (12): 11 páginas.
13. Caughey et al. «Apixaban, concomitant medicines and spontaneous reports of haemorrhagic events». *Ther Adv Drug Saf* 2017; 8 (5): 157-164.
14. McDonald CJ et al. «A cross-country comparison of rivaroxaban spontaneous adverse event reports and concomitant medicine use with the potential to increase the risk of harm». *Drug Saf* 2014; 37 (12): 1029-1035.
15. Kuroda Y et al. «Postmarketing safety experience with edoxaban in Japan for thromboprophylaxis following major orthopedic surgery». *Vasc Health Risk Manag* 2013; 9: 593-598.
16. Goodman SG et al. «Factors associated with major bleeding events. Insights from the ROCKET AF trial (rivaroxaban once-daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation)». *J Am Coll Cardiol* 2014; 9 (63): 891-900.
17. Sakuma I et al. «Clinical risk factors of stroke and major bleeding in patients with non-valvular atrial fibrillation under rivaroxaban: the EXPAND study sub-analysis». *Heart Vessels* 2019; 34: 1839-1851.
18. VanasscheT et al. «Impact of age, comorbidity, and polypharmacy on the efficacy and safety of edoxaban for the treatment of venous thromboembolism: an analysis of the randomized, double-blind Hokusai-VTE trial». *Thromb Res* 2018; 162: 7-14.
19. Hylek EM et al. «Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: the ARISTOTLE trial (apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation): predictors, characteristics, and clinical outcomes». *J Am Coll Cardiol* 2014; 20 (63): 2141-2147.
20. Prescrire Rédaction. «Xabans» Interactions Médicamenteuses. Prescrire 2020.
21. European Commission. «SPC-Xarelto». 1 de julio de 2019: 123 páginas.
22. European Commission. «SPC-Eliquis». 1 de julio de 2019: 48 páginas.
23. European Commission. «SPC-Lixiana». 25 de julio de 2019: 28 páginas.
24. FDA. «Full prescribing information-Xarelto». Noviembre de 2019: 63 páginas.
25. FDA. «Full prescribing information-Eliquis» Noviembre de 2019: 41 páginas.
26. FDA. «Full prescribing information-Savaysa». Enero de 2015: 32 páginas.
27. Kundu et al. «Minimizing the risk of bleeding with NOACs in the elderly». *Drugs Aging* 2016; 33 (7): 491-500.
28. EHRA. «The 2018 European Heart Rhythm Association. Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation». *Eur Heart J* 2018; 39 (16): 1330-1393.
29. Park CS et al. «Increased risk of major bleeding in underweight patients with atrial fibrillation who were prescribed non-vitamin K antagonist oral anticoagulants». *Heart Rhythm* 2017; 14 (4): 501-507.
30. NICE. «Anticoagulants, including direct-acting oral anticoagulants (DOACs)». 26 de febrero de 2016, última actualización en septiembre de 2019: 12 páginas.
31. Prescrire Editorial Staff. «Xandexanet alfa - Ondexxya<sup>o</sup>. As an antidote to xabans: inadequate clinical evaluation». *Prescrire Int* 2020; 29 (217): 173-176.

**Cetirizina: distonía y otros síntomas extrapiramidales**

Revue Prescrire 2020; 40(440): 430-431

Traducido por Candela Sznajderman, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2021; 24(4)***Tags: receptor h1 para la histamina, loratadina, desloratadina, levocetirizina, discinesia, distonía**

- Se han registrado casos de distonía por el uso de *cetirizina*, un receptor h1 para la histamina, en especial en niños pequeños. El resultado fue, por lo general, favorable después de discontinuar el medicamento.
- Se puede esperar un riesgo similar con *levocetirizina*, mientras que el riesgo parece disminuir con *loratadina* y *desloratadina*.
- En la práctica, *cetirizina* y *loratadina* son los principales antihistamínicos. Sin embargo, debido a sus reacciones adversas, su uso no se debería trivializar; se debe tener cuidado para evitar una sobredosis y para limitar la duración del consumo.

La *cetirizina* es un supuesto antagonista de los receptores h1 de la histamina sin actividad antimuscarínica que no causa sedación. Al igual que otros antihistamínicos, tiene una eficacia moderada en el tratamiento de síntomas propios de la rinitis alérgica o de la urticaria. Sus reacciones adversas abarcan principalmente: trastornos neuropsiquiátricos, trastornos del aparato digestivo, aumento de apetito acompañado de aumento de peso y, en ciertos casos, arritmias cardíacas debido a la prolongación del intervalo QT. Los antihistamínicos sin efecto sedante como la *cetirizina* causan menos sedación, trastornos psicomotores y reacciones antimuscarínicas que los antihistamínicos más antiguos. No obstante, a veces pueden causar cierta reacción sedante leve y sequedad en la boca [1-5].

En 2005, *Prescrire* informó sobre una publicación de 9 casos, mayoritariamente niños, de crisis oculógira a causa de la *cetirizina* [3]. Estos casos incluían la distonía caracterizada por movimientos tónicos bilaterales hacia arriba de los ojos y de los párpados, así como hiperextensión cervical. Luego, esta reacción adversa se agregó al resumen de características del producto (SmPC, por sus siglas en inglés) de Francia para medicamentos patentados que contengan *cetirizina*. De acuerdo con las características del producto (en inglés se conocen como Summary of product characteristics SmPC) en Francia y EE UU, la *cetirizina* también acarrea riesgo de discinesia y distonía (contracciones musculares involuntarias y sostenidas), y otros efectos adversos extrapiramidales [4, 5].

Otro caso de distonía, registrado en un menor de siete años que había recibido *cetirizina*, impulsó la reevaluación de sus efectos nocivos extrapiramidales [6]. ¿Se han notificado, además, estas reacciones adversas con la *levocetirizina*, el enantiómero activo de la *cetirizina*, o con otros antihistamínicos sin efecto sedante ni actividad antimuscarínica ampliamente utilizados en Europa, como la *loratadina* y su metabolito activo, la *desloratadina*? [7].

**Distonía a causa de la cetirizina, registrada sobre todo en niños.** Desde 2006, nuestra búsqueda bibliográfica ha identificado informes detallados y publicados sobre 7 casos de distonía, que ocurrieron en 5 menores (de entre 3 años y medio y

9 años) y en 2 adultos, que habían tomado *cetirizina* [6, 8-13].

Los cinco menores sufrían movimientos involuntarios de los hombros, los brazos (en un caso brazos y piernas), la mandíbula y la cabeza; el movimiento involuntario de esta última, también denominado «retrócolis», consiste en un movimiento hacia atrás debido a la contracción de los músculos del cuello. Tres de ellos habían recibido una dosis de *cetirizina* conforme al SmPC: en dos casos 5 mg al día (uno durante un período de 3 días y el otro durante 18 días) y una dosis única de 5 mg en el tercer caso. Los otros dos niños habían recibido una dosis de *cetirizina* que excedía lo recomendado por el SmPC. El menor de 3 años y medio ingirió una dosis única de 5 mg, mientras que el de siete, quien había estado tomando dosis diarias de entre 5 mg y 10 mg desde hacía varios años, ingirió una dosis de 15 mg en una noche (a) [6, 8-11].

La administración de *cetirizina* se interrumpió en los 5 niños. El resultado fue favorable en cuatro casos: tres se recuperaron algunas horas después de la interrupción, y uno se repuso en los dos meses posteriores. No se ha proporcionado información alguna sobre el resultado del quinto menor [6, 8-11].

En dos mujeres, de 24 y 53 años, se observaron los siguientes síntomas: una de ellas tenía movimientos involuntarios de los músculos de la cara acompañados de disartria (dificultad en el habla), mientras que la otra sufrió distonía oromandibular acompañada de protrusión lingual (la cual había empeorado en los últimos 3 años) y síndrome parkinsoniano. Ambas habían estado tomando *cetirizina* en dosis diarias de 10 mg durante 3 meses y 7 años, respectivamente. En la primera mujer, se observaron dos episodios de movimientos atípicos durante 20 minutos en el curso del primer mes posterior a la interrupción de la *cetirizina*. En cambio, en la segunda mujer se advirtió una rápida remisión de la enfermedad de Parkinson después de suspender el uso de la *cetirizina*, pero no se observó mejoría alguna de la distonía oromandibular durante los dos meses posteriores a la suspensión [12, 13].

**Levocetirizina: precaución.** La *cetirizina* es una mezcla racémica de dos enantiómeros, de los cuales solo uno, la *levocetirizina*, tiene acción terapéutica. Los enantiómeros conforman dos moléculas que son imágenes especulares la una de la otra y no pueden superponerse, como ocurre con la mano derecha e izquierda [14]. La *levocetirizina* se comercializó después de la *cetirizina*, y su perfil de reacciones adversas es menos conocido debido a su corta trayectoria en el mercado [15].

Nuestra búsqueda bibliográfica no identificó ningún informe detallado sobre la crisis oculógira, la discinesia o la distonía vinculadas a la *levocetirizina*.

Sin embargo, en Francia, el SmPC de Xyzal<sup>®</sup>, que contiene *levocetirizina*, hace mención de las crisis oculógiras [16].

**Loratadina y desloratadina: falta de informes.** En nuestra búsqueda bibliográfica, no se identificó ningún informe detallado sobre la distonía, la discinesia o la crisis oculógira relacionadas

con la *loratadina* o la *desloratadina*. Los resúmenes de características de los productos que contienen estos fármacos no mencionan la discinesia, la distonía, ni la crisis oculógira [17, 18]. A partir de abril de 2020, el extracto de la base de datos europea de farmacovigilancia, el cual es de acceso público, mencionó tres casos de distonía y uno de crisis oculógira a causa de la *loratadina*; asimismo, señaló cuatro casos de distonía con la *desloratadina*, pero ninguno de crisis oculógira [19].

**Inhibición de algunos receptores de dopamina.** Los antihistamínicos sin efecto sedante ni actividad antimuscarínica, como la *cetirizina*, no se relacionan con el antipsicótico fenotiazina, que conlleva el riesgo de distonía y síndromes extrapiramidales, atribuidos a su acción antidopaminérgica [3].

Se ha insinuado que la distonía observada con *cetirizina* se debe a una acción inhibitoria en los receptores dopaminérgicos D2 [10-13]. La *cetirizina* es un metabolito de la *hidroxicina*, un antihistamínico sedante y antimuscarínico [2, 20]. Desde mediados de 2020, la discinesia y los temblores aparecen entre las reacciones adversas en los SmPC franceses del Atarax<sup>o</sup>, un medicamento a base de *hidroxicina* [4].

**En la práctica.** La *cetirizina* y la *loratadina* son los antihistamínicos más conocidos, con reacciones adversas muy similares. Cuando se quiere utilizar un antihistamínico, estos fármacos son la primera opción. No obstante, debido a sus reacciones adversas, su uso no se debería generalizar.

Las reacciones adversas de la *cetirizina* incluyen síndromes extrapiramidales, incluso cuando se la consume en las dosis recomendadas y bajo un tratamiento a corto plazo, aunque el riesgo parece bajo. Se puede esperar un nivel de riesgo similar con *levocetirizina*, pero dicho riesgo parece ser menor con *loratadina* y con *desloratadina*.

Por lo tanto, se deben tomar precauciones para evitar la sobredosis, en especial en niños, y para limitar la duración del consumo. Frente a un paciente que padezca movimientos anómalos, no se debería considerar el uso de estos fármacos y puede ser conveniente indicar su suspensión.

a- A mediados de 2020, los SmPC de Francia para medicamentos que contengan *cetirizina* recomiendan una dosis de 2,5 mg dos veces al día para niños de entre 6 y 12 años de edad (ref. 4).

### Búsqueda bibliográfica hasta el 22 de marzo de 2020

1. Prescrire Rédaction. «Antihistaminiques H1» + «Troubles extrapyramidaux médicamenteux en bref». Interactions Médicamenteuses Prescrire. 2020.
2. «Cetirizine hydrochloride» + «Hydroxyzine» + «Loratadine». En: «Martindale The Complete Drug Reference». The Pharmaceutical Press, London. www.medicinescomplete.com visitado el 7 de abril de 2020: 28 páginas.
3. Prescrire Rédaction. «Crises oculogyres sous cétirizine». *Rev Prescrire*. 2005; 25 (262): 432.
4. ANSM. «RCP-Virlix» 8 de agosto de 2017 + «RCP-Cétirizine Biogaran solution buvable». 28 de febrero de 2018 + «RCP-Atarax sirop» 18 de julio de 2019 + «RCP-Atarax 25 mg comprimé». 7 de diciembre de 2017: 42 páginas.
5. US FDA. «Full prescribing information-Zyrtec». 21 de octubre de 2002: 14 páginas.
6. Garg A et al. «Cetirizine: how much is too much?». *Journal of Pharmacy Practice and Research*. 2018; 48 (2): 170-172.
7. Prescrire Editorial Staff. «Ebastine and mizolastine: little evaluation of cardiac risk» *Prescrire Int*. 2019; 28 (206): 178-180.
8. Rajput A et al. «Cetirizine induced dystonic movements». *Neurology*. 2006; 66 (1): 143-144.
9. Esen I et al. «Cetirizine induced dystonic reaction in a 6-year-old boy». *Pediatr Emerg Care*. 2008; 24 (9): 627-628.
10. Yilmaz-Topal Ö et al. «Cetirizine and albendazole induced dystonia in a child». *Turk J Pediatr*. 2015; 57 (4): 407-408.
11. Sharawat IK et al. «Acute focal dystonia after a single dose of oral cetirizine in a 9-year-old boy». *Pediatr Emerg Care*. 2019; 35 (2): e30-e31.
12. Romo CA et al. «Involuntary movements associated with cetirizine use». *Am J Psychiatry*. 2011; 168 (8): 855.
13. Pellicchia MT et al. «Drug induced oromandibular dystonia: a case related to prolonged use of cetirizine». *Parkinsonism Relat Disord*. 2014; 20 (5):566-567.
14. Prescrire Rédaction. «dexkétoproféne + tramadol (Skudexum<sup>o</sup>) et douleurs aiguës». *Rev Prescrire*. 2017; 37 (409): 811.
15. Prescrire Editorial Staff. «Levocetirizine me-too: simply the active enantiomer of cetirizine». *Prescrire Int*. 2003; 12 (67): 171-172.
16. ANSM. «RCP-Xyzall». 5 de septiembre de 2018: 7 páginas.
17. European Commission. «SPC-Aerius». 3 de julio de 2018: 32 páginas.
18. ANSM. «RCP-Clarityne» 31 de octubre de 2018: 4 páginas.
19. EMA. «European database of suspected adverse drug reaction reports: loratadine + desloratadine». Adrreports.eu visitado el 7 de abril de 2020: 8 páginas.
20. Prescrire Editorial Staff. «Cetirizine and loratadine: minimal risk of QT prolongation» *Prescrire Int*. 2010; 19 (105): 26-28.

### Litio durante el embarazo: malformaciones, fetotoxicidad y efectos inciertos a largo plazo

*Revue Prescrire* 2020; 40(435): 26-28

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2021; 24(4)

**Tags:** depresión, exposición intrauterina, malformaciones, polihidramnios, anomalía de Ebstein, anomalías esqueléticas, paladar hendido, hipotonía,

#### Resumen

● Un meta-análisis con unas 600 mujeres embarazadas expuestas al litio durante el primer trimestre del embarazo, procedentes de seis cohortes, mostró que el litio casi duplicó el riesgo de malformaciones graves. Otro estudio con unas 700 mujeres embarazadas expuestas durante el primer trimestre mostró que las dosis de litio superiores a 600 mg / día aumentaban el

riesgo de defectos cardíacos congénitos, en particular la anomalía de Ebstein. La exposición durante el segundo y tercer trimestre incrementa el riesgo de polihidramnios. Las convulsiones, la hipotonía y los trastornos de la frecuencia cardíaca y del ritmo son previsibles. Varias complicaciones neonatales, en particular trastornos neurológicos y cardíacos, parecen aumentar cuando la concentración de litio sérico de la madre en el momento del parto supera los 0,67 mmol / l.

● Los efectos neuropsiquiátricos a largo plazo de la exposición intrauterina al litio son prácticamente desconocidos.

- En la práctica, los efectos adversos del litio sobre el feto son tan graves que las mujeres tratadas con litio que podrían quedarse embarazadas deberían recibir información sobre los riesgos, así como tomar ciertas precauciones. Si una mujer no tiene planificado un embarazo en un futuro próximo, resulta prudente aconsejarle el empleo de métodos anticonceptivos. También se le debe advertir que, en caso de quedarse embarazada, es aconsejable suspender el tratamiento con litio desde el inicio del embarazo hasta el final del tercer mes, y nuevamente cerca del momento del parto. Entre estos dos periodos, es importante monitorizar los niveles séricos de litio para determinar la dosis mínima efectiva.

Fuera del contexto de un embarazo, el litio es un “estabilizador del estado de ánimo” que se utiliza como tratamiento estándar del trastorno bipolar [1]. Se sabe desde hace mucho tiempo que la ingesta de litio en las primeras etapas del embarazo expone al feto al riesgo de malformaciones cardiovasculares y, en particular, a la anomalía de Ebstein, una enfermedad cardíaca congénita muy rara [2-4].

¿Cuáles son las principales consecuencias conocidas a corto y largo plazo de la exposición intrauterina al litio a finales de 2019? Para responder a esta pregunta, revisamos la evidencia disponible utilizando la metodología estándar de *Prescrire*.

#### **Primer trimestre: casi se duplica el riesgo de malformaciones graves**

Los datos obtenidos en estudios con animales difieren entre estudios y especies. En general se ha demostrado la teratogenicidad de las sales de litio en ratas, cerdos y ratones, causando especialmente: anomalías esqueléticas y paladar hendido; muerte embrionaria (en ratones); anomalías oculares (en ratas); y alteración de la fertilidad (en ratas macho) [2, 5-10].

**Aproximadamente el doble de malformaciones graves.** En cuanto a los datos en humanos, en 2018 se publicó un meta-análisis de 6 cohortes de bases de datos norteamericanas, escandinavas, holandesas y británicas. El estudio incluyó a un total de 621 mujeres embarazadas que estuvieron expuestas al litio durante el primer trimestre de embarazo entre 1997 y 2015 [3]. Se notificaron malformaciones graves en el 7,4% de los niños del grupo de exposición, frente al 4,3% de los niños del grupo control, que constaba de unas 21.000 madres con trastorno bipolar o depresión no tratadas con litio (odds ratio 1,7; intervalo de confianza del 95% [IC 95] 1,1-2,7). Los defectos cardíacos congénitos graves parecieron más frecuentes en el grupo tratado con litio (2,1% frente al 1,6%), pero la diferencia no fue estadísticamente significativa, posiblemente debido a la baja potencia estadística. No se halló ningún vínculo entre la exposición al litio y la anomalía de Ebstein.

Tres estudios más antiguos con un total aproximado de 400 mujeres expuestas al litio durante el primer trimestre del embarazo no mostraron un aumento general del riesgo de malformaciones graves o de defectos cardíacos congénitos graves [5, 6, 8].

**Riesgo con dosis diarias superiores a 600 mg.** En 2017, un estudio de cohortes, que utilizó datos procedentes de la base de

datos de seguros sanitarios de Medicaid de EE UU, comparó la aparición de defectos cardíacos congénitos en 663 niños expuestos al litio durante el primer trimestre del embarazo con 1,3 millones de niños no expuestos. Este estudio solo tuvo en cuenta a los niños nacidos vivos. Por lo tanto, habría subestimado (hasta un grado desconocido) la verdadera incidencia de malformaciones cardíacas, al pasar por alto los embarazos que finalizaron con un aborto espontáneo, muerte fetal intrauterina o interrupción electiva por un defecto congénito grave.

Se notificaron malformaciones cardíacas en el 2,4% de los niños con exposición intrauterina al litio, frente al 1,2% de los niños del grupo control (tasa de riesgo ajustada 1,7; IC 95: 1,0-2,7). El riesgo fue particularmente alto cuando la madre recibía tratamiento con más de 900 mg de litio al día (tasa de riesgo ajustada 3,2; IC 95: 1,5-7,0). Las anomalías del ventrículo derecho, incluida la anomalía de Ebstein, fueron más frecuentes en el grupo de litio (tasa de riesgo ajustada 2,7; IC 95: 1,0-7,1). Todos los casos de anomalía de Ebstein en el grupo de exposición se produjeron con dosis superiores a 600 mg al día [11].

#### **Cerca del parto: complicaciones**

Las concentraciones de litio sérico en la madre y el feto son casi idénticas [2, 12]. El litio se elimina principalmente por vía renal. A menos que se ajuste la dosis materna, los niveles de litio sérico disminuyen durante el embarazo debido a un aumento del aclaramiento renal y posteriormente vuelven a los niveles previos al embarazo poco después del parto [2, 5, 6]. Se ha sugerido que el litio debe reducirse o suspenderse cerca del momento del parto para proteger al neonato, pero estas medidas apenas han sido evaluadas [13, 14].

**Después del primer trimestre: trastornos neurológicos, polihidramnios, etc.** Los fetos expuestos al litio en el segundo y tercer trimestre del embarazo están expuestos a efectos distintos al riesgo de malformaciones. Durante estas fases del embarazo corren el riesgo de desarrollar trastornos neurológicos como convulsiones e hipotonía, arritmias, trastornos de la frecuencia cardíaca como bradicardia y trastornos tiroideos [2, 10, 15].

En el tercer trimestre se ha observado polihidramnios (exceso de líquido amniótico) debido a poliuria fetal y diabetes insípida en fetos con niveles elevados de litio sérico [1, 13, 16].

Según el meta-análisis de 2018, unas 700 mujeres expuestas al litio durante el embarazo no presentaron un aumento del riesgo de preeclampsia, diabetes gestacional, parto prematuro o bajo peso al nacer. La hemorragia posparto pareció ser más frecuente en las madres expuestas, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa [3]. Otros estudios han demostrado una mayor incidencia de macrosomía fetal (peso al nacer superior a 4 kg), parto prematuro y muerte perinatal relacionada con el litio [3, 13, 16].

**Concentración de litio sérico en la madre superior a 0,67 mmol / l: neonato en peligro.** El litio tiene una semivida de eliminación plasmática más prolongada en neonatos que en adultos con una función renal normal: alrededor de 68-96 horas frente a 10-24 horas [6]. Una concentración de litio sérico en la madre superior a 0,67 mmol / l en el momento del parto aumenta el riesgo de que el neonato presente complicaciones

neuromusculares y neurológicas y de ingreso en una unidad de cuidados intensivos, y asimismo se asocia con una estancia hospitalaria más prolongada [13, 17].

El reingreso hospitalario durante el primer mes de vida parece ser más frecuente tras la exposición intrauterina al litio [3].

Los efectos adversos neonatales de la exposición intrauterina al litio incluyen: cianosis, hipotonía, hipotermia, mala succión, dificultades para alimentarse, trastornos de la frecuencia y del ritmo cardíaco, disfunción tiroidea con o sin bocio, hepatomegalia, cardiomegalia, hemorragia gastrointestinal y convulsiones [1, 5 -7, 10, 15].

El litio se secreta en la leche materna y afecta a los bebés durante la lactancia [10].

### Consecuencias a largo plazo: datos escasos

Una revisión sistemática identificó cuatro estudios de cohortes que incluían 117 niños con exposición intrauterina al litio (período de exposición no especificado) que recibieron seguimiento hasta la edad de entre 5 y 15 años y en comparación con un grupo de control [13]. El desarrollo de los niños expuestos no difirió de forma significativa del de los controles, según un análisis de los cuestionarios que llenaron los padres de los niños [13, 18].

Un único estudio de 15 niños de entre 3 y 15 años con exposición intrauterina al litio, en comparación con la población general, halló que los niños expuestos tenían puntuaciones más bajas en los tests de inteligencia, incluyendo un niño con disfunción neurológica [13, 18].

### En la práctica: Considerar la posibilidad de embarazo para poder tomar las precauciones adecuadas

Dado que los efectos adversos del litio sobre el feto son tan graves, resulta aconsejable recomendar a las mujeres que podrían quedarse embarazadas, pero que no planean comenzar un embarazo en un futuro próximo, el uso de anticonceptivos. También se les debe informar que, en caso de embarazo, es preferible suspender el tratamiento durante todo el primer trimestre tan pronto como sepan o sospechen que pueden estar embarazadas, para evitar así la presencia de litio en el organismo durante la cardiogénesis. También es mejor suspender el tratamiento cerca del momento del parto para evitar efectos adversos en el neonato. Entre estos dos períodos, es importante monitorizar las concentraciones de litio sérico para determinar la dosis mínima efectiva, y prevenir la deshidratación (en caso de vómitos, por ejemplo) [2, 13, 14]. Es importante informar a los profesionales de la salud si el neonato estuvo expuesto al litio cerca del momento parto, para que se pueda efectuar un seguimiento adecuado.

Está justificada la monitorización ecográfica de las anomalías cardíacas en casos de exposición durante el primer trimestre. Los

“estabilizadores del ánimo”, empleados para el tratamiento de la epilepsia, también plantean problemas graves durante el embarazo [19].

Revisión producida de forma colectiva por el Equipo Editorial: sin conflictos de intereses.

**Búsqueda bibliográfica y metodología.** Nuestra búsqueda bibliográfica, hasta el 4 de noviembre de 2019, se basó en el escrutinio prospectivo continuo de la literatura en la biblioteca de *Prescrire*, la consulta sistemática de libros de referencia y sitios web (*Briggs Drugs in Pregnancy and Lactation* 11ª ed., *Martindale The Complete Drug Reference* y *UpToDate*), búsquedas sistemáticas en las bases de datos Reprotox, Shepard's Catalog of Teratogenic Agents y TERIS, y consulta de los sitios web de la Agencia Francesa de Productos Sanitarios (ANSM), el Centro Francés de Referencia de Teratógenos (CRAT), la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA).

1. Prescrire Editorial Staff “Frequency of the adverse effects of lithium” *Prescrire Int* 2014; 23 (147): 68-69.
2. Prescrire Rédaction “Lithium et grossesse” *Rev Prescrire* 1989; 9 (85): 212-213.
3. Munk-Olsen T et al. “Maternal and infant outcomes associated with lithium use in pregnancy: an international collaborative meta-analysis of six cohort studies” *Lancet Psychiatry* 2018; 5: 644-652.
4. Prescrire Editorial Staff “Lithium and pregnancy” *Rev Prescrire* 1993; 2 (5): 28.
5. “Reprotox”. reprotox.org acceso 4 de noviembre de 2019.
6. “Briggs Drugs in Pregnancy and Lactation. A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk” 11ª ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2011.
7. “TERIS Teratogen Information System”. depts.washington.edu/terisdb acceso 4 de noviembre de 2019.
8. “Shepard's Catalog of Teratogenic Agents”. depts.washington.edu/terisdb acceso 4 de noviembre de 2019.
9. US FDA “Full prescribing information-Lithium and lithium carbonate” Diciembre 2018: 22 páginas.
10. ANSM “RCP-Téralithe 250 mg” 27 de agosto 2019: 9 páginas.
11. Patomo E “Lithium use in pregnancy and the risk of cardiac malformations” *N Engl J Med* 2017; 376: 2245-2254.
12. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) “Lithium (actualización 4 de julio de 2017)”. www.lecrat.fr: 1 página.
13. Poels EMP et al. “Lithium during pregnancy and after delivery: a review” *Int J Bipolar Disord* 2018; 6 (26): 12 páginas.
14. Scottish Intercollegiate Guidelines Network “Management of perinatal mood disorders. A national clinical guideline” *SIGN 127*, Marzo 2012: 54 páginas.
15. Prescrire Rédaction “Patients sous lithium” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2020.
16. Frayne J et al. “Lithium exposure during pregnancy: outcomes for women who attended a specialist antenatal clinic” *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2018; 39 (3): 211-219.
17. Newport J et al. “Lithium placental passage and obstetrical outcome: implications for clinical management during late pregnancy” *Am J Psychiatry* 2005; 162: 2162-2170.
18. Poels EMP et al. “Long-term neurodevelopmental consequences of intrauterine exposure to lithium and antipsychotics: a systematic review and meta-analysis” *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2018; 27 (9): 1209-1230.

## Entrevista

**David Felson, sobre los medicamentos de uso frecuente que pueden aumentar el riesgo de artritis – según un estudio, los inhibidores de la bomba de protones y los diuréticos tiazídicos pueden provocar condrocalcinosis.** (*David Felson, on Common drugs that could increase arthritis risk – PPIs and thiazide diuretics may lead to chondrocalcinosis, study finds*)

Scott Harris

MedPage Today, 17 de agosto de 2021

<https://www.medpagetoday.com/reading-room/acrr/generalrheumatology/94069>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2021; 24(4)*

**Tags: artrosis, envejecimiento, magnesio, IBP, diuréticos tiazídicos, gota, hipomagnesemia**

Es probable que los inhibidores de la bomba de protones (IBP) y los diuréticos tiazídicos aumenten el riesgo de condrocalcinosis. Ya que ambos se recomiendan con frecuencia para diversos problemas de salud, este hallazgo, publicado en *ACR Open Rheumatology* [1], podría generar preocupación entre los que ejercen la práctica clínica, escribieron los autores del estudio.

De las 5.272 radiografías de rodilla analizadas, 196 presentaban condrocalcinosis. En el 21,7% de los exámenes, el paciente consumía diuréticos tiazídicos y en el 13,7% IBP. El uso de tiazidas confirió un alto riesgo de condrocalcinosis al comienzo y al final del intervalo de estudio (HR 2,18; IC del 95%: 1,23-3,89). El uso de IBP al comienzo del período de estudio también aumentó el riesgo de condrocalcinosis (HR 2,29; IC del 95%: 1,37-3,79).

Los diuréticos de asa no se asociaron con la condrocalcinosis.

David Felson, médico e investigador de la Universidad de Boston, es el primer autor del estudio y recientemente habló de sus descubrimientos con MedPage Today. Medpage editó la entrevista para limitar su extensión y mejorar su claridad.

**¿Cuáles son las implicaciones inmediatas del estudio para la práctica clínica?**

**Felson:** Está aumentando la presencia de condrocalcinosis entre las personas mayores, y se espera esta tendencia se mantenga mientras se vaya alargando la vida.

Sabemos que las personas con bajos niveles de magnesio son más propensas a experimentar condrocalcinosis y tal vez incluso la pseudogota. Los niveles bajos de magnesio aumentan la probabilidad de que el pirofosfato se libere de las células y se una al calcio para producir cristales, que a su vez pueden causar inflamación.

La pregunta que intentamos abordar en nuestro estudio fue si los medicamentos de uso frecuente que se sabe que causan niveles bajos de magnesio pueden aumentar el riesgo de padecer esta forma de artritis.

Los medicamentos de interés que incluimos en nuestro estudio son de uso muy frecuente. Incluyen diuréticos y también inhibidores de la bomba de protones, los cuales pueden causar hipomagnesemia.

**¿Cuáles fueron sus principales descubrimientos?**

**Felson:** Descubrimos que los diuréticos tiazídicos, el subtipo de diuréticos que más se utiliza, aumentan el riesgo de que se acumulen estos cristales, al igual que los IBP.

Otros tipos de diuréticos, por ejemplo, los diuréticos de asa no parecen asociarse al riesgo de acumulación de cristales.

**¿Te sorprendió algo de vuestros descubrimientos?**

**Felson:** Lo que nos sorprendió un poco fue que algunos de los diuréticos que pensamos que podrían estar implicados no lo estaban. Por ejemplo, la furosemida que es un diurético bastante popular no parece estar relacionado.

**¿Cómo podrían los médicos ajustar sus prácticas a la luz de estos descubrimientos?**

**Felson:** La asociación con los IBP fue bastante fuerte, lo que sugiere que muchos pacientes con condrocalcinosis probablemente deberían evitar los IBP, aun cuando tengan que prevenir las úlceras. Tal vez podrían tomar IBP menos frecuentemente o probar otros tratamientos.

En general, las implicaciones para la condrocalcinosis son de gran alcance, porque no hay mucho publicado. También es importante recordar que esta enfermedad no es fácil de tratar y, a veces, es crónica.

En conjunto, lo que sugiere este estudio es que los médicos que tratan a pacientes con esta enfermedad deben ser cuidadosos en la selección de medicamentos para tratar las úlceras y la acidez estomacal. También deben tener cuidado en la selección de diuréticos para estos pacientes, porque el fármaco que elijan puede estar agravando la artritis del paciente.

### Referencia

1. Felson DT, et al "The association of diuretics and proton pump inhibitors with chondrocalcinosis" *ACR Open Rheumatol* 2021;3(6): 390-394.

## Solicitudes y Retiros del Mercado

**Medicamento para el mieloma es retirado del mercado pocos meses después de su aprobación: datos del ensayo confirmatorio no lograron convencer a la FDA para que le otorgara el permiso de comercialización definitivo** (*Myeloma Drug Pulled From Market Just Months After Approval — Data from confirmatory trial failed to make a compelling case for full FDA approval*)

Charles Bankhead

*MedPage Today*, 22 de octubre de 2021

<https://www.medpagetoday.com/hematologyoncology/myeloma/95223>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2021; 24(4)*

**Tags: meflufen, flufenamida de melfalán, pomalidomida, mieloma múltiple, aprobación acelerada, OCEAN, Oncopeptides, Horizon, inmunomodulador, inhibidor del proteasoma y anticuerpo anti-CD38**

Oncopeptides, apenas unos meses después de que la FDA concediera la aprobación acelerada a uno de sus productos, la flufenamida de melfalán (melflufen, Pepaxto), para tratar el mieloma, lo ha retirado del mercado.

Esta decisión se tomó después de que la FDA suspendiera los ensayos clínicos con este fármaco al confirmar que los datos de un ensayo confirmatorio mostraron un mayor riesgo de muerte entre los pacientes tratados con melflufen. El estudio de fase III OCEAN comparó el melflufen más dexametasona con la pomalidomida (Pomalyst) más dexametasona en pacientes con mieloma múltiple triple refractario. El ensayo alcanzó el criterio de valoración principal de supervivencia libre de progresión, pero un análisis de la supervivencia global (un criterio de valoración secundario) mostró que el melflufen se encontraba en el extremo equivocado de un cociente de riesgos [hazard ratio] de 1,104.

"Durante nuestro diálogo con la FDA, quedó claro que la FDA no considera que el estudio de fase III OCEAN cumpla con los criterios de un estudio confirmatorio", dice un comunicado de la empresa. "Oncopeptides cree que los datos de OCEAN son científicamente significativos, y que los hallazgos justifican una nueva evaluación".

Oncopeptides reorientará los recursos de I + D a su plataforma patentada de péptidos conjugados y a los candidatos a fármacos

de próxima generación que ya tiene en proceso de desarrollo. Según el comunicado, Oncopeptides cerrará los centros de negocio que tiene en EE UU y Europa, y la empresa tendrá su sede en Suecia. Aún está pendiente una solicitud de comercialización condicional de melflufen en la Unión Europea (basada en los resultados de un ensayo de fase II HORIZON, que son los que valoró la FDA para conceder su aprobación por la vía acelerada).

"La empresa ahora necesita reenfocar sus recursos y energía en I + D, y permanecer fiel a su misión de aportar esperanza a los pacientes a través de investigación científica", dijo Marty J. Duvall, director ejecutivo de Oncopeptides. "Creemos que este es el único camino viable para lograr este objetivo".

La compañía colaborará con la FDA para que el melflufen esté disponible para los pacientes que lo están utilizando.

El melflufen recibió una aprobación acelerada a fines de febrero como tratamiento de quinta línea para el mieloma recidivante / refractario, incluyendo para aquellos en los que han fracasado tres clases de medicamentos para el mieloma (inmunomodulador, inhibidor del proteasoma y anticuerpo anti-CD38). En el ensayo HORIZON, que tiene un solo brazo, participaron 157 pacientes, que estaban en recaída o eran refractarios, quienes recibieron melflufen hasta que avanzó la enfermedad o el nivel de toxicidad fue inaceptable. La terapia produjo respuestas objetivas en aproximadamente una cuarta parte de un subgrupo de 97 pacientes con enfermedad triple refractaria que previamente habían recibido cuatro regímenes de tratamiento.

### La FDA debería prohibir rápidamente la sustancia ilegal tianeptina, similar a los opioides

*(FDA needs to quickly ban the illegal opioid-like substance tianeptine)*

*Worst Pills, Best Pills*, julio de 2021

Traducido por Miguel Miguel Betancourt, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2021; 24(4)*

**Tags: síndrome de abstinencia, opioides, zaza, Tianaa, Coaxil, Stablon, agitación, confusión, somnolencia, alteración neurológica**

En los últimos años, la tianeptina, un compuesto químico sintético adictivo que ha generado abuso, dependencia física (necesidad de usar dosis cada vez más altas) y reacciones adversas de abstinencia similares a las de los opioides [1] ha surgido como una creciente amenaza para la salud pública en EE UU y a nivel internacional [2, 3]

En EE UU se ha comercializado como suplemento dietético. Bajo marcas "callejeras" como Tianaa y ZaZa [4] para inducir euforia (sensación de felicidad falsa); produce efectos similares a

los de los opioides; y para tratar la ansiedad, el dolor y el trastorno por uso de opioides, entre otros usos no aprobados [5].

La naturaleza insegura de los suplementos que contienen tianeptina hace que estos productos se consideren "adulterados" según la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos y, por lo tanto, su venta es ilegal en EE. UU.

La tianeptina es, en realidad, una droga. La FDA no la ha aprobado para ningún uso [6]. Sin embargo, se ha aprobado en pequeñas dosis para tratar la depresión en algunos países de Asia, Europa y América Latina, bajo varias marcas como Coaxil y Stablon.

Según Prescrire International, un boletín francés independiente de revisión de medicamentos, la tianeptina no tiene ninguna ventaja sobre los antidepresivos aprobados y sus riesgos de abuso y dependencia son demasiado altos para justificar su uso [7].

Debido a su potencial de abuso, Georgia (el país) retiró la tianeptina del mercado en 2010 y las autoridades sanitarias de otros países (incluyendo Armenia, Turquía y Rusia) la han clasificado como sustancia controlada [8].

Hasta ahora, Alabama y Michigan han aprobado una legislación que clasifica a la tianeptina como una sustancia controlada perteneciente a la Lista II, prohibiendo la venta sin receta de este medicamento en estos dos estados [9]. Desafortunadamente, la tianeptina continúa vendiéndose ilegalmente en línea, a menudo en dosis altas, en el resto del país.

### Un estudio federal suena la alarma sobre los riesgos de la tianeptina

Según un estudio de agosto de 2018 realizado por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) que analizó datos de los centros nacionales de control de intoxicaciones, las llamadas relacionadas por la exposición a la tianeptina aumentaron drásticamente de un total de solo 11 durante el período de 14 años de 2000 a 2013 a 207 durante el cuatrienio de 2014 a 2017 [10]. La mayoría de estas llamadas involucraron a personas que habían consumido tianeptina por vía oral, pero casi el 10% de las personas la habían recibido por vía inyectable o inhalada. Más de la mitad de las exposiciones informadas ocurrieron entre usuarios de entre 21 y 40 años, y el 12% ocurrió en personas más jóvenes.

El estudio mostró que, en 114 llamadas, más de la mitad de las 218 llamadas, no se informó el uso de ninguna sustancia adictiva que no fuese la tianeptina. De ellas, el 48% informó reacciones adversas neurológicas (que incluyen agitación, confusión, somnolencia o coma) y el 33% informó reacciones adversas cardiovasculares (incluyendo taquicardia y presión arterial alta) asociadas con el uso de tianeptina. Además, el 11% de estas 114 llamadas informaron reacciones adversas gastrointestinales (que incluyen diarrea, náuseas y vómitos) y el 7% informaron reacciones adversas respiratorias (que incluyen dificultad para respirar o depresión respiratoria) asociadas con el uso de tianeptina.

De 105 llamadas por exposición tóxica a la tianeptina para las que se requirió de atención médica, el 44% involucró a pacientes que fueron tratados y dados de alta de un departamento de emergencias, y el 24% involucró a otros que ingresaron en una unidad de cuidados críticos.

De 29 llamadas con reacciones de abstinencia (debido a la suspensión repentina o una reducción significativa de la dosis), la tianeptina fue la única sustancia implicada en estas reacciones en 21 casos. Los signos y síntomas de abstinencia de tianeptina notificados con mayor frecuencia en estas 21 llamadas fueron agitación, presión arterial alta, taquicardia, diarrea, náuseas, vómitos, temblores y sudoración.

No se informaron muertes en el estudio de los CDC. Sin embargo, otros estudios informaron muertes relacionadas con la tianeptina tanto en EE UU [11] como internacionalmente [12].

### Acción de la FDA deficiente y tardía

El 7 de noviembre de 2018, aproximadamente tres meses después de la publicación del estudio de los CDC, la FDA emitió cartas de advertencia contra dos empresas estadounidenses en línea que comercializaban productos que contienen tianeptina como suplementos dietéticos [13,14].

En estas cartas, la FDA reprendió a las empresas por hacer afirmaciones terapéuticas infundadas sobre sus productos de tianeptina, a pesar de que la sustancia no ha sido aprobada como fármaco por la agencia. La FDA también señaló que estos productos estaban mal etiquetados porque no incluían instrucciones adecuadas para las indicaciones sugeridas.

Además, la agencia explicó que incluso si estas compañías no hubieran afirmado que sus productos de tianeptina eran útiles para usos no aprobados, en EE UU estos productos no calificarían como suplementos dietéticos porque, como se explica en la introducción de este artículo, por sus características de inseguridad, bajo la ley federal se clasifican como medicamentos adulterados.

En un comunicado de prensa relacionado del 20 de noviembre de 2018, la agencia señaló que había emitido las dos cartas de advertencia tras recibir informes de eventos adversos graves asociados con productos que contienen tianeptina [15]. La FDA prometió que tendría "más que decir... muy pronto" sobre su "nueva política para fortalecer el cumplimiento de sus obligaciones de proteger a los consumidores de productos peligrosos y afirmaciones ilegales".

Aunque las dos compañías de ventas en línea que fueron advertidas por la FDA parecen haber suspendido la venta de productos de tianeptina, muchas otras compañías continúan vendiendo dichos productos.

Esto llevó al *Center for Science in the Public Interest*, una organización sin fines de lucro que aboga por alimentos más seguros y saludables, a enviar una carta a la FDA en agosto de 2020 [16]. La carta instaba a la agencia a trabajar con otros funcionarios federales, estatales y locales para tomar medidas energéticas contra todas las empresas que están involucradas en el mercado de tianeptina y tomar las medidas adecuadas para eliminar estos productos peligrosos del mercado.

Al cierre de esta edición, la FDA no ha publicado nuevas actualizaciones sobre las acciones que planea tomar con respecto a la venta de tianeptina en EE UU.

La demora prolongada en la acción de la FDA es inaceptable dado el peligro que representan estos productos y la autoridad legal que desde hace mucho tiempo tiene la agencia para eliminarlos del mercado.

### Lo que puede hacer

Manténgase alejado de la tianeptina y todas las demás drogas y sustancias ilegales. Si está luchando contra la ansiedad, la depresión, el trastorno por consumo de opioides o cualquier otra afección, no se demore en buscar atención médica porque hacerlo puede ayudarlo a curarse más rápidamente y reducir el riesgo de efectos adversos.

Informe de todos los eventos adversos graves relacionados con la tianeptina y otros medicamentos o suplementos al programa de notificación de eventos adversos MedWatch de la FDA visitando [www.fda.gov/MedWatch](http://www.fda.gov/MedWatch) o llamando al 800-FDA-1088.

## Referencias

1. Kisa C, Bulbul DO, Aydemir C, Goka E. ¿Es posible ser dependiente de la tianeptina, un antidepresivo? Reporte de un caso. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007; 31 (3): 776-778.
2. Rushton W, Whitworth B, Brown J, et al. Características de los efectos de la tianeptina reportados a un centro de control de intoxicaciones: una amenaza creciente para la salud pública. *Clin Toxicol*. 2021; 59 (2): 152-157.
3. Lauhan R, Hsu A, Alam A, Beizai K. Abuso y dependencia de tianeptina: Reporte de caso y revisión de la literatura. *Psicosomática*. 2018; 59 (6): 547-553.
4. Rushton W, Whitworth B, Brown J, et al. Características de los efectos de la tianeptina reportados a un centro de control de intoxicaciones: una amenaza creciente para la salud pública. *Clin Toxicol*. 2021; 59 (2): 152-157.
5. Administración de Alimentos y Medicamentos. Comunicado de prensa de la FDA. La FDA advierte a los comercializadores de productos etiquetados como suplementos dietéticos que contienen tianeptina por hacer afirmaciones no comprobadas para tratar afecciones graves, incluido el trastorno por uso de opioides. 20 de noviembre de 2018. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-warns-marketers-products-labeled-dietary-supplements-contain-tianeptine-making-unproven-claims>. Consultado el 3 de mayo de 2021.
6. Administración de Alimentos y Medicamentos. Tianeptina en suplementos dietéticos. 20 de noviembre de 2018. <https://www.fda.gov/food/dietary-supplement-products-ingredients/tianeptine-dietary-supplements>. Consultado el 3 de mayo de 2021.
7. Tianeptina: más casos de dependencia. *Prescrire Int*. 2012; 21 (127): 130.
8. Durmus N, Ozbilen G, Kasap Y, et al. Gestión de riesgos en el abuso de tianeptina en Turquía: una experiencia nacional. *Bull Clin Psychopharmacol*. 2013; 23 (2): 149-154.
9. Taylor D, Rankin M. La prohibición del fármaco de venta libre tianeptina entra en vigor en todo Alabama. 22 de marzo de 2021. <https://www.cbs42.com/news/local/ban-of-over-the-counter-drug-tianeptine-goes-into-effect-across-alabama/>. Consultado el 3 de mayo de 2021.
10. El Zahran T, Schier J, Glidden E, et al. Características de las exposiciones a la tianeptina informadas al Sistema Nacional de Datos de Envenenamiento - Estados Unidos, 2000-2017. *Informe Semanal de Morbilidad y Mortalidad del MMWR* 2018; 67 (30): 815-818.
11. Bakota EL, Samms WC, Gray TR, et al. Informes de casos de muertes relacionadas con tianeptina en los Estados Unidos. *J Anal Toxicol*. 2018; 42 (7): 503-509.
12. Durmus N, Ozbilen G, Kasap Y, et al. Gestión de riesgos en el abuso de tianeptina en Turquía: una experiencia nacional. *Bull Clin Psychopharmacol*. 2013; 23 (2): 149-154.
13. Administración de Alimentos y Medicamentos. Carta de advertencia a Jack B Goods Outlet Store. 7 de noviembre de 2018. <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/jack-b-goods-outlet-store-566674-11072018>. Consultado el 3 de mayo de 2021.
14. Administración de Alimentos y Medicamentos. Carta de advertencia a MA Labs LLC. 7 de noviembre de 2018. <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/ma-labs-llc-566831-11072018>. Consultado el 3 de mayo de 2021.
15. Administración de Alimentos y Medicamentos. Comunicado de prensa de la FDA. La FDA advierte a los comercializadores de productos etiquetados como suplementos dietéticos que contienen tianeptina por hacer afirmaciones no comprobadas para tratar afecciones graves, incluido el trastorno por uso de opioides. 20 de noviembre de 2018. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-warns-marketers-products-labeled-dietary-supplements-contain-tianeptine-making-unproven-claims>. Consultado el 3 de mayo de 2021.
16. Centro de Ciencias de Interés Público. Carta a la FDA con respecto a: Ventas de un medicamento no aprobado tianeptina. 25 de agosto de 2020. [https://www.cspinet.org/sites/default/files/attachment/Tianeptine\\_Letter\\_FDA\\_0.pdf](https://www.cspinet.org/sites/default/files/attachment/Tianeptine_Letter_FDA_0.pdf). Consultado el 3 de mayo de 2021.

## Solicitudes y Cambios al Etiquetado/Ficha Técnica

### Efavirenz y embarazo: microcefalia y anomalías congénitas del tubo neural

*Revue Prescrire* 2020; 40 (440): 435

Traducido por Candela Sznajderman, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2021; 24(4)

**Tags: antirretrovirales, anoftalmia, microftalmia, microcefalia, anomalía de desarrollo, desarrollo neuropsicológico, desarrollo psicomotor, Sustiva, VIH, Sida**

- Comparado con otros antirretrovirales, la exposición del bebé en el útero al *efavirenz* supone un riesgo aproximadamente dos veces mayor de microcefalia (con anomalías del desarrollo neuropsicológico), así como de malformaciones en el desarrollo del tubo neural.

Los resultados de un estudio de cohorte realizado en EE UU, publicado a principios de 2020, han demostrado un vínculo entre la exposición de bebés en el útero que no han contraído VIH al *efavirenz* y la aparición de microcefalia, evaluada mediante la medición del perímetro cefálico después de los 6 meses de edad [1].

**El doble de casos de microcefalia.** Después de establecer una

mediana de seguimiento de 5 años, se obtuvieron dos resultados: de los 3.055 que estuvieron expuestos al *efavirenz*, según los criterios menos rigurosos, 159 niños, es decir el 5,2%, tenía microcefalia; en cambio, con la aplicación de criterios más estrictos, 70 niños (2,3%) padecían esta malformación. Independientemente de los criterios utilizados, los niños de 1 y 5 años con microcefalia parecían sufrir anomalías en el desarrollo neuropsicológico y psicomotor con más frecuencia que aquellos que no tenían dicha enfermedad congénita. La mayor parte de las madres (93,5 %) habían tomado, al menos, dos medicamentos antirretrovirales durante el embarazo [1].

En función de los criterios utilizados para definir la microcefalia, y después de considerar una variedad de factores, la exposición al *efavirenz* en el útero se vinculó a un riesgo aproximadamente 2 —o 2,6— veces mayor de padecer microcefalia en contraste con otros fármacos antirretrovirales, al margen de qué trimestre de embarazo se esté atravesando (diferencias significativas en

términos estadísticos). Este vínculo parecía menos visible cuando la exposición fue solo durante el primer trimestre. No se demostró relación alguna a dicha enfermedad con otros fármacos antirretrovirales [1, 2].

**Anomalías congénitas del tubo neural.** Existe incertidumbre con respecto a los efectos perjudiciales que tiene el *efavirenz* sobre el desarrollo intrauterino del sistema nervioso central. Ciertos estudios en animales expuestos al *efavirenz* en el útero, en dosis parecidas a las recomendadas para el tratamiento, han demostrado malformaciones del sistema nervioso central, entre ellas anencefalia, anoftalmía y microftalmía. Se han registrado alrededor de diez observaciones de anomalías congénitas de cierre del tubo neural (incluido el mielomeningocele) tras la exposición al *efavirenz* en el útero, aunque no se estableció una relación de causalidad. De acuerdo con los resúmenes de características del producto (SmPC, por sus siglas en inglés) en Europa y en EE UU, desde mediados de 2020, se debería evitar la administración del *efavirenz* durante el embarazo [2-5]. Los datos de un estudio de cohorte en Francia demostraron un aumento significativo desde el punto de vista estadístico en la incidencia de malformaciones del sistema nervioso central después de la exposición al *efavirenz* durante el primer trimestre [3, 6].

Desde mediados de 2020, los datos epidemiológicos no indican un aumento del riesgo con *efavirenz*; incluso luego de un metaanálisis de alrededor de veinte estudios epidemiológicos que abarcaban casi 1.300 niños expuestos a dicho fármaco en el útero, el cual tuvo como resultado que 38 niños del total tenían una anomalía congénita del tubo neural. Sin embargo, existe gran incertidumbre en torno a este resultado [2, 7, 8].

**En la práctica.** Durante el embarazo, el tratamiento antirretroviral es esencial para reducir la transmisión del VIH de la madre al bebé. Hay mucha incertidumbre respecto a los riesgos para el bebé de estos tratamientos. *Efavirenz* es un

fármaco antirretroviral, que se ha documentado que tiene suficientes efectos perjudiciales sobre el desarrollo neuropsicológico para justificar la interrupción de su uso en mujeres que están, o podrían quedar, embarazadas [2]. Debido a su larga vida media de eliminación, a partir de mediados de 2020, el SmPC de Sustiva<sup>®</sup> en Europa y en EE UU menciona que no se debería dejar de usar métodos anticonceptivos adecuados hasta las 12 semanas después de la suspensión del *efavirenz* [4, 5].

### Referencias seleccionadas de la búsqueda bibliográfica de Prescrire

1. Paige LW et al. «Association of maternal antiretroviral use with microcephaly in children who are HIV-exposed but uninfected (SMARTT): a prospective cohort study». *Lancet HIV* 2020; 7: e49-e58.
2. AIDS Info. «Recommendations for the use of antiretroviral drugs in pregnant women with HIV infection and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. General principles regarding use of antiretroviral drugs during pregnancy». Diciembre de 2019: 18 páginas.
3. Morlat P et al. «Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts sous la direction du Pr Philippe Morlatet sous l'égide du CNS et de l'ANRS. Désir d'enfant et grossesse». Mayo de 2018: 52 páginas.
4. European Commission. «SPC-Sustiva». 28 de marzo de 2019: 129 páginas.
5. US FDA. «Full prescribing information-Sustiva». Octubre de 2019: 55 páginas.
6. Sibiude J et al. «Association between prenatal exposure to antiretroviral therapy and birth defects: an analysis of the French perinatal cohort study (ANRS CO1/CO11)». *PLoS Med* 2014; 11 (4): 22 páginas.
7. Ford N et al. «Safety of efavirenz in the first trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis». *AIDS* 2011; 25: 2301-2304.
8. Ford N et al. «Safety of efavirenz in the first trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis». *AIDS* 2014; 28 (Suppl 2): 1123-131.

### La FDA exige la inclusión de advertencias sobre el aumento de riesgo de sufrir efectos cardiovasculares graves, cáncer, coágulos sanguíneos y muerte a causa de los inhibidores de la quinasa Janus usados para tratar ciertos padecimientos inflamatorios crónicos

FDA, 1 de septiembre de 2021

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/la-fda-exige-la-inclusion-de-advertencias-sobre-un-riesgo-mayor-de-sufrir-efectos-cardiovasculares>

En base a una revisión finalizada por la FDA sobre un amplio ensayo aleatorio de seguridad clínica, hemos concluido que hay un riesgo mayor de sufrir efectos cardiovasculares graves, tales como ataques al corazón o derrames cerebrales, cáncer, coágulos sanguíneos y muerte con las medicinas Xeljanz y Xeljanz de liberación prolongada (tofacitinib) contra la artritis y la colitis ulcerosa. Este ensayo comparó el Xeljanz con otro tipo de medicinas usadas para tratar la artritis llamadas antagonistas del factor de necrosis tumoral (FNT) en pacientes con artritis reumatoide. Los resultados finales del ensayo además mostraron un riesgo mayor de sufrir coágulos sanguíneos y muerte con la dosis más baja del Xeljanz. Un comunicado previo basado en los resultados preliminares de este ensayo, informó de un riesgo mayor de sufrir coágulos sanguíneos y muerte que solo se observó con la dosis más alta.

Estamos exigiendo la inclusión de advertencias nuevas y actualizadas para otros dos medicamentos contra la artritis que pertenecen a la misma clase farmacológica que el Xeljanz, llamados inhibidores de la quinasa Janus (JAK, por sus siglas en inglés), el Olumiant (baricitinib) y el Rinvoq (upadacitinib). El Olumiant y el Rinvoq no han sido estudiados en ensayos similares al amplio ensayo clínico de seguridad del Xeljanz,

de modo que los riesgos no han sido evaluados adecuadamente. Sin embargo, como comparten ciertos mecanismos de acción con el Xeljanz, la FDA considera que estos medicamentos pueden tener riesgos similares a los observados en el ensayo de seguridad del Xeljanz.

Otros dos inhibidores de la JAK, el Jakafi (ruxolitinib) y el Inrebic (fedratinib), no están indicados para el tratamiento de la artritis y otros padecimientos inflamatorios, y, por tanto, no forman parte de las actualizaciones exigidas para la información de prescripción del Xeljanz, el Xeljanz de liberación prolongada, el Olumiant y el Rinvoq. El Jakafi y el Inrebic se utilizan para tratar trastornos sanguíneos y requieren actualizaciones diferentes a su información de prescripción. Si la FDA sabe de cualquier información o datos de seguridad adicionales que ameriten actualizar la información de prescripción de estos medicamentos, podríamos tomar medidas adicionales y alertar al público.

Estamos exigiendo que se hagan cambios al recuadro de advertencia, la advertencia más visible de la FDA, para que el Xeljanz/Xeljanz de liberación prolongada, el Olumiant y el Rinvoq incluyan información

sobre riesgos de sufrir efectos cardiovasculares graves, cáncer, coágulos sanguíneos y muerte. Las recomendaciones para los profesionales de la salud incluirán tomar en consideración los beneficios y los riesgos para el caso particular del paciente antes de iniciar o continuar una terapia. Además, para asegurarse de que los beneficios de estos tres medicamentos superen los riesgos en los pacientes que los reciban,

estamos limitando todos los usos aprobados a ciertos pacientes que no han respondido o no pueden tolerar uno o más de los antagonistas del FNT. También se harán cambios a diversas secciones de la información de prescripción y a la Guía para el paciente.

[Puede leer la noticia completa en el enlace que aparece en el encabezado](#)

**La FDA añade nuevas advertencias para los expansores del volumen de sangre: los productos de hidroxietil-almidón se deben utilizar para expandir el volumen de sangre, a menos que no haya otras opciones** (*FDA piles on new warnings for blood volume expanders — Hydroxyethyl starch products shouldn't be used for low blood volume unless no other options exist*)

Nicole Lou

MedPage Today, 9 de julio de 2021

<https://www.medpagetoday.com/surgery/generalsurgery/93511>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2021; 24(4)

**Tags: HEA, albúmina intravenosa, dextrano, gelatina, Hespan, Hextend, Voluven**

Los productos de hidroxietil almidón (HEA) no se deben usar para tratar la hipovolemia a menos que estos coloides sintéticos sean absolutamente necesarios, advirtió la FDA en un comunicado de seguridad.

La agencia exige que se actualice la advertencia de recuadro negro que llevan estos expansores de volumen sanguíneo para indicar que su utilización en pacientes quirúrgicos acarrea un aumento del riesgo de mortalidad, lesión renal aguda y sangrado excesivo. Las etiquetas de seguridad también deben resaltar los riesgos excesivos de mortalidad y lesión renal aguda asociados con el uso de HEA en pacientes con traumatismos cerrados.

En general, la FDA dijo que se deben agregar nuevas advertencias en las secciones de la ficha técnica de los productos HEA que se refieran a: las indicaciones y uso, contraindicaciones, advertencias y precauciones y reacciones adversas.

"No use productos HEA a menos que no se disponga de un tratamiento alternativo adecuado", recomendó la FDA en su comunicación.

Las soluciones de HEA contienen un almidón sintético que no se disuelve en agua. Hay otros expansores del volumen sanguíneo (p. ej., albúmina intravenosa, dextrano, gelatina y solución salina

hipertónica) que pueden restaurar el volumen perdido durante la cirugía.

Hay tres productos HEA en el mercado, todos derivados del maíz y todos se administran como inyectables: Hespan (6% de hetastarch en cloruro de sodio al 0,9%), Hextend (6% de hetastarch en electrolito de lactato) y Voluven (6% de hidroxietil almidón 130 / 0,4 en cloruro de sodio 0,9 %).

La FDA ha aprobado Hespan y Hextend para tratar la hipovolemia, mientras que Voluven está indicado tanto para su tratamiento como para su profilaxis.

La advertencia de la FDA se produce después de que varios estudios observacionales y aleatorios sugirieran la aparición de efectos adversos en los pacientes tratados con HEA que fueron sometidos a cirugía cardíaca, trasplante de riñón, cistectomía, tratamiento de traumatismo cerrado y otras operaciones.

En 2013, la agencia requirió un recuadro de advertencia por las lesiones renales y el riesgo de muerte asociado al uso de HEA.

Ese mismo año, Europa también inició una revisión de seguridad de estos productos. Aunque el Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia de la Agencia Europea de Medicamentos recomendó en 2018 que las soluciones HEA se retiraran del mercado, los reguladores han optado por mantener estos productos disponibles, aunque con restricciones.

**BMS retira la indicación de Opdivo como monoterapia para el carcinoma hepatocelular**

(*BMS withdraws Opdivo indication for HCC monotherapy*)

Pharmacy Practice News, 27 de julio de 2021

<https://www.pharmacypracticenews.com/Industry-News/Article/07-21/BMS-Withdraws-Opdivo-Indication-for-HCC-Monotherapy/64157>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2021; 24(4)

**Tags: nivolumab, aprobación acelerada, sorafenib, ipilimumab, mosotelioam, cáncer de esófago, cáncer gástrico**

En consulta con la FDA, Bristol Myers Squibb (BMS) ha retirado voluntariamente del mercado estadounidense la indicación de nivolumab (Opdivo) como monoterapia para el carcinoma hepatocelular (HCC) después de sorafenib.

La compañía informó que tomó esta medida después de que la FDA hiciera una evaluación de todas las aprobaciones aceleradas que ha otorgado la agencia para los inhibidores de puntos de control que no han cumplido con los requisitos poscomercialización para confirmar su beneficio. Esto incluyó una reunión con el Comité Asesor de Medicamentos Oncológicos en abril y una discusión posterior con la FDA.

Nivolumab fue aprobado para tratar la HCC en 2017, a través del programa de aprobación acelerada de la FDA. La aprobación acelerada se basó en las respuestas tumorales en el ensayo de fase 1/2 CheckMate-040. CheckMate-459, el estudio aleatorizado confirmatorio de nivolumab versus sorafenib como tratamiento de primera línea, no alcanzó significancia estadística para su criterio de valoración principal, la supervivencia global, que se había establecido en un plan de análisis preespecificado.

El nivolumab en combinación con ipilimumab (Yervoy, BMS) sigue siendo una opción para los pacientes con HCC que han empeorado o no toleran el sorafenib.

Además, las combinaciones de nivolumab y el nivolumab son opciones de tratamiento para otras neoplasias malignas, como melanoma, carcinoma de células renales, cáncer de pulmón de células no pequeñas, mesotelioma, cáncer de cabeza y cuello y cáncer de vejiga, así como cáncer de esófago, gástrico y cánceres de la unión gastroesofágica.

### La Unión Europea descubre que la vacuna de Johnson & Johnson podría estar relacionada con otro problema tromboembólico raro (EU finds J&J covid shot possibly linked to another rare clotting condition)

Reuters, 4 de octubre de 2021

[https://www.medscape.com/viewarticle/960086?uac=67369MY&faf=1&sso=true&impID=3687472&src=mkm\\_covid\\_update\\_21100\\_4\\_MSCPEDIT](https://www.medscape.com/viewarticle/960086?uac=67369MY&faf=1&sso=true&impID=3687472&src=mkm_covid_update_21100_4_MSCPEDIT)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2021; 24(4)*

**Tags: Covid, pandemia, Janssen, tromboembolismo, tromboembolismo venoso, trombocitopenia inmune**

El pasado viernes, la Agencia Europea de Medicamentos (AEM) identificó un posible vínculo entre casos raros de tromboembolismo venoso y la vacuna COVID-19 de Johnson & Johnson, y recomendó que se incluya esta afección en la lista de efectos secundarios de la vacuna.

La AEM también recomendó que se agregue el riesgo de trombocitopenia inmune, un trastorno hemorrágico que sucede cuando el cuerpo ataca las plaquetas por error, a la información del producto sobre las vacunas J & J y AstraZeneca como reacción adversa con frecuencia desconocida.

J & J no respondió de inmediato a una solicitud de comentarios.

Ambas vacunas se han asociado previamente a una combinación muy rara de problemas de coagulación sanguínea y recuentos bajos de plaquetas que se conoce como trombosis con síndrome de trombocitopenia (STT).

Los dos productos se basan en vectores de adenovirus que llevan instrucciones genéticas para que las células humanas produzcan una proteína de coronavirus que prepara al sistema inmunológico para combatir futuras infecciones por coronavirus.

La AEM dijo que el nuevo problema de tromboembolismo venoso, posiblemente mortal se incluirá en la etiqueta del producto de J&J y es independiente del STT.

El tromboembolismo venoso suele comenzar con la formación de un coágulo en una vena de la pierna, el brazo o la ingle, que luego viaja a los pulmones y bloquea el suministro de sangre allí.

Independientemente del uso de cualquier vacuna, la causa más frecuente de tromboembolismo venoso es o una lesión o falta de movimiento en pacientes postrados en cama. Las píldoras anticonceptivas y una serie de enfermedades crónicas también se consideran factores de riesgo.

## Reacciones Adversas e Interacciones

### Asociación entre el uso a largo plazo de anticonvulsivantes inductores de enzimas y las enfermedades cardiovasculares (Association of enzyme-inducing antiepileptic drug use with long-term cardiovascular disease)

Josephson CB et al

*JAMA Neurol*, 4 de octubre de 2021.

doi:10.1001/jamaneurol.2021.3424

<https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2784443>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2021; 24(4)*

**Tags: antiepilépticos, carbamazepina, eslicarbazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona, rufinamida, topiramato, epilepsia**

#### Puntos clave

**Pregunta.** ¿Cuál es el riesgo de enfermedad cardiovascular tras la exposición persistente a anticonvulsivantes inductores de enzimas (eiASM)?

**Hallazgos.** En este estudio de cohorte con 31.479 personas, el índice de riesgo (hazard ratio) de desarrollar enfermedad cardiovascular fue mayor entre los que, en el momento del diagnóstico, habían recibido 4 recetas consecutivas de eiASM en comparación con los que no habían recibido eiASM. Cuando durante el seguimiento se consumieron eiASM de forma constante, la mediana de riesgo se asoció con un aumento en la incidencia de enfermedad cardiovascular para aquellos que consumieron dosis diarias definidas más altas, en comparación con ningún eiASM durante un seguimiento máximo de 25 años.

**Significado.** Este estudio detectó que el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular asociada a los eiASM fue dependiente de la dosis.

### Resumen

**Importancia.** Se ha planteado la hipótesis de que los medicamentos anticonvulsivantes inductores de enzimas (eiASM) se asocian con riesgo a largo plazo de desarrollar enfermedad cardiovascular.

**Objetivo.** Cuantificar y modelar el riesgo putativo (putative hazard) de enfermedad cardiovascular secundaria al uso de eiASM.

**Diseño, entorno y participantes.** Este estudio de cohorte abarcó de enero de 1990 a marzo de 2019 (seguimiento medio [IQR], 9 [4-15] años). El estudio vinculó las historias clínicas electrónicas de atención primaria y hospitalaria del Servicio Nacional de Salud de Inglaterra. Se incluyeron personas de 18 años o más diagnosticadas con epilepsia después del 1 de enero de 1990. Se incluyó a todos los pacientes elegibles que habían renunciado a dar su consentimiento expreso. No se contactó a los pacientes que retiraron el consentimiento. El análisis comenzó en enero de 2021 y finalizó en agosto de 2021.

**Exposiciones.** Recepción de 4 recetas de eiASM consecutivas (carbamazepina, eslicarbazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona, rufinamida o topiramato) tras un diagnóstico de epilepsia de inicio en la edad adulta (edad  $\geq 18$  años) o exposición repetida según un modelo ponderado de exposición acumulada.

**Principales resultados y medidas.** Se aislaron tres cohortes, una de ellas incluyó a todos los adultos que cumplieron con la definición de caso de epilepsia diagnosticada después de 1990, otra incluía a los casos nuevos diagnosticados después de 1998

(datos hospitalarios) y el tercero se limitaba a los adultos diagnosticados con epilepsia a los 65 años o mayores. La medida de resultado fue incidente de enfermedad cardiovascular (cardiopatía isquémica o accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico). El riesgo de incidente de enfermedad cardiovascular se evaluó utilizando análisis de supervivencia ajustados por propensión y modelos ponderados de exposición acumulativa.

**Resultados.** Entre 10,916.166 de adultos, se identificaron 50.888 (0,6%) casos de epilepsia durante todo el período (mediana de edad [IQR], 32 [19-50] años; 16.584 [53%] mujeres), de los cuales 31.479 (62%) fueron diagnosticados a partir de 1990 y estaban libres de enfermedad cardiovascular cuando se hizo el diagnóstico. En un modelo de riesgos proporcionales de Cox emparejado por propensión y ajustado por edad, sexo, nivel socioeconómico inicial y factores de riesgo cardiovascular, el cociente de riesgos (Hazard ratio) para el desarrollo de enfermedad cardiovascular fue 1,21 (IC del 95%, 1,06-1,39) para los que recibieron eiASM. La diferencia absoluta del riesgo acumulado diverge en más del 1% y es mayor después de 10 años. Para aquellos con exposición persistente, superior a 4 prescripciones, la mediana del cociente de riesgo en comparación con los que no recibieron eiASM fue de 1,54 (IQR) (1,28-1,79) al consumir una dosis diaria definida relativa de eiASM de 1 y aumentó a 2,38 (1,52-3,56) al consumir una dosis diaria definida relativa de 2 durante un seguimiento máximo de 25 años. El riesgo fue elevado, pero se atenuó al restringir los análisis a la incidencia o a los diagnosticados en personas mayores de 65 años.

**Conclusiones y relevancia.** El riesgo de incidentes de enfermedad cardiovascular es mayor en aquellos que reciben eiASM. La asociación depende de la dosis y la diferencia absoluta en el riesgo parece alcanzar importancia clínica aproximadamente 10 años después de la primera exposición.

### Bimatoprost y gotas oftálmicas similares: enoftalmos

*Revue Prescrire* 2020; 40(442):595-596

Traducido por Dolores Rey, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2021; 24 (4)

**Tags:** ptosis, prostaglandina F2 alfa, profundización del surco del párpado superior, enoftalmos, trastorno periorbitario, travoprost, latanoprost, tafluprost

El enoftalmos (desplazamiento del globo ocular hacia la parte posterior de la órbita) y la ptosis (caída del párpado superior) se pueden ir desarrollando lentamente en los pacientes tratados con gotas oftálmicas que contienen análogos de la prostaglandina F2 alfa, en especial, bimatoprost. Ocasionalmente, estos trastornos periorbitarios desaparecen, también de modo gradual, cuando se discontinúa el medicamento que los ocasionó.

Los pacientes no siempre advierten estos cambios. La ptosis marcada puede perjudicar la visión al impedir que el ojo se pueda abrir lo suficiente.

Las gotas oftálmicas con análogos de la prostaglandina F2 alfa como el bimatoprost se utilizan para reducir la presión intraocular. Pueden producir numerosos efectos adversos

localizados, algunos de los cuales alteran la apariencia del ojo tratado: oscurecimiento de la piel del párpado, aumento en la pigmentación del iris y crecimiento de las pestañas, entre otros [1-5].

También se han observado cambios periorbitarios.

**Profundización del surco del párpado superior, enoftalmos, ptosis.** Se han publicado algunas decenas de informes de caso que describen los cambios periorbitarios atribuidos a las gotas oftálmicas que contienen análogos de la prostaglandina F2 alfa, como el bimatoprost. Los cambios en la apariencia de los ojos son más notorios cuando solo se trata un ojo, por la asimetría resultante.

Los cambios periorbitarios descritos incluyen una reducción de la grasa periorbitaria, profundización del surco del párpado superior, enoftalmos (desplazamiento posterior del globo ocular en la órbita) y ptosis (caída del párpado superior) [6-15].

Asimismo, se han presentado informes excepcionales de retracción del párpado superior [11].

Estos cambios se desarrollan muy lentamente, tras meses o años de exposición. Desaparecen parcialmente, con la misma lentitud, al discontinuar el medicamento [6-15].

El enoftalmos y la profundización del surco del párpado superior parecen estar relacionados con la reducción del tejido adiposo periorbitario, que produce desplazamiento posterior del globo ocular en la órbita. A veces, el músculo levator palpebrae superioris también se ve afectado, causando ptosis. También puede afectar a los músculos retractores del párpado inferior [9, 11, 16].

**Asuntos cosméticos y, a veces, discapacidad visual derivada de la ptosis.** No todos los pacientes notan los cambios en la apariencia de los ojos. Por ejemplo, en una serie de cinco casos de enoftalmos relacionados con el bimatoprost, tres pacientes no se habían percatado del cambio en la apariencia del ojo afectado [16]. En otra serie, solo ocho de 15 pacientes con profundización del surco del párpado superior asociado al bimatoprost lo habían advertido [14]. De igual manera, cinco de seis pacientes con profundización del surco del párpado superior derivado del tafluprost no informaron sobre este cambio [13].

Los profesionales de la salud que desconocen este trastorno pueden pasar por alto estos cambios que, a veces, son mínimos [9]. Cuando se han expuesto ambos ojos a las gotas oftálmicas, estos efectos adversos pueden confundirse con cambios relacionados con la edad, especialmente porque son de desarrollo lento [7, 16].

En la mayoría de los casos, la vista del paciente no resulta afectada [8, 9]. Sin embargo, hay casos raros en que la ptosis es tan marcada que el ojo no se puede abrir lo suficiente [8, 9].

Probablemente, la frecuencia es mayor con bimatoprost. Gran parte de los casos de cambios periorbitarios relacionados con las gotas oftálmicas que contienen análogos de la prostaglandina F2 alfa que se han publicado implicaban el bimatoprost [6,7,9,10,16]. Otros se relacionaban con el travoprost, latanoprost o tafluprost [8,11,13,16].

En una serie retrospectiva de 105 pacientes que utilizaron una de estas gotas oftálmicas para tratar un solo ojo durante al menos un mes, se detectaron signos clínicos de efectos periorbitarios en un total de 57 pacientes: 14 (93 %) de los 15 que utilizaban bimatoprost, 14 (70 %) de los 20 que tomaban travoprost, y 29 (41 %) de los 70 tratados con latanoprost [15].

La profundización del surco del párpado superior se presentó en 15 de una serie de 25 pacientes tratados con bimatoprost durante seis meses [14], en tres de una serie de 22 pacientes expuestos al

latanoprost durante más de un año [12] y en seis de 43 individuos expuestos al tafluprost durante seis meses [13].

Los resúmenes de las características del producto (RCP) que estaban disponibles en Francia a mediados de 2020 para las gotas oftálmicas con bimatoprost, latanoprost, tafluprost y travoprost mencionaban el riesgo de profundización del surco del párpado [2-5].

**En la práctica.** El glaucoma crónico de ángulo abierto puede causar una pérdida del campo visual grave. Las gotas oftálmicas con latanoprost son una alternativa al timolol, la opción que más se utiliza. Es útil informar a los pacientes que utilizan gotas que contienen análogos de la prostaglandina F2 alfa, acerca del riesgo de experimentar un cambio en la apariencia en el ojo tratado, incluyendo oscurecimiento de la piel del párpado, aumento de la pigmentación del iris, crecimiento de las pestañas y enoftalmos. Si se produce la ptosis, se debe analizar el riesgo de discapacidad visual. Si aparecen este tipo de trastornos, es importante debatir con el paciente sobre la continuación o no del tratamiento, y hablar de las ventajas y desventajas de las distintas opciones.

#### Referencias

1. Prescrire Rédaction "Analogues de la prostaglandine F2alpha en collyre: latanoprost, etc." Interactions Médicamenteuses Prescrire 2020.
2. European Commission "SPC-Lumigan" 18 January 2019: 26 pages.
3. European Commission "SPC-Travatan" 13 August 2019: 11 pages.
4. ANSM "RCP-Vizilatan" 12 December 2019: 7 pages.
5. ANSM "RCP-Saflutan" 2 October 2017: 7 pages.
6. Sira M et al. "Topical bimatoprost 0.03% and iatrogenic eyelid and orbital lipodystrophy" Aesthet Surg J 2012; 32 (7): 822-824.
7. Wang PX et al. "Periorbital muscle atrophy associated with topical bimatoprost therapy" Clin Ophthalmol 2014; 8: 311-314.
8. Yang HK et al. "Deepening of eyelid superior sulcus during topical travoprost treatment" Jpn J Ophthalmol 2009; 53: 176-179.
9. Yip IYM et al. "Unilateral orbital fat change" BMJ Case Rep 2018: 2 pages.
10. Fong CS et al. "Audible blink in prostaglandin-associated periorbitopathy" Clin Exp Ophthalmol 2016; 44 (7): 630-631.
11. Rabinowitz MP et al. "Unilateral prostaglandin-associated periorbitopathy: a syndrome involving upper eyelid retraction distinguishable from the aging sunken eyelid" Ophthalmic Plast Reconstr Surg 2015; 31 (5): 373-378.
12. Nakakura S et al. "Prostaglandin-associated periorbitopathy in latanoprost users" Clin Ophthalmol 2015; 9: 51-56.
13. Sakata R et al. "Incidence of deepening of the upper eyelid sulcus on treatment with a tafluprost ophthalmic solution" Jpn J Ophthalmol 2014; 58: 212-217.
14. Aihara M et al. "Incidence of deepening of the upper eyelid sulcus after switching from latanoprost to bimatoprost" Jpn J Ophthalmol 2011; 55: 600-604.
15. Kucukevcilioglu M et al. "Prostaglandin associated periorbitopathy in patients using bimatoprost, latanoprost and travoprost" Clin Exp Ophthalmol 2014; 42: 126-131.
16. Pasquale LR "Prostaglandin-associated periorbitopathy. A post-marketing surveillance observation" Glaucoma Today 2011: 51-58.

**Corticosteroides para tratar el asma y riesgo de fracturas**

Salud y Fármacos

*Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2021; 24(4)***Tags: osteoporosis, fracturas por fragilidad, GINA, agonistas beta de acción corta, agonista beta de acción prolongada**

La relación entre el consumo de corticosteroides por vía oral y las fracturas óseas está bien establecida, pero se anticipa, como resultado de la emisión de una nueva guía de tratamiento emitida por la Iniciativa Global para el Asma (GINA), que los pacientes asmáticos incrementarán el uso de corticosteroides inhalados.

Consecuentemente el DTB publicó una revisión donde se intenta cuantificar los riesgos de osteoporosis y fracturas asociadas con los corticoides inhalados [1], y lo resumimos a continuación.

En 2019, GINA concluyó que las personas asmáticas tratadas únicamente con agonistas beta de acción corta (SABA) tenían un mayor riesgo de muerte relacionada con el asma, por lo que ya no recomienda el uso de SABA en los pacientes adultos. GINA recomienda una combinación de dosis bajas de corticoides inhalados y un agonista beta de acción prolongada, administrados según se requiera para aliviar los síntomas.

El DTB presenta los resultados de dos estudios anidados de casos y controles que utilizaron las bases de datos de pacientes del Reino Unido, y analizaron el riesgo de osteoporosis y fracturas por fragilidad en personas asmáticas  $\geq 18$  años que consumían corticosteroides inhalados (CI) y corticosteroides orales (CO). Los resultados de interés fueron el diagnóstico de osteoporosis y la incidencia de fracturas por fragilidad (una combinación de fracturas vertebrales, de cadera, antebrazo-muñeca y humerales) [2]. El uso de corticosteroides se evaluó por el número de recetas surtidas y la dosis acumulada durante el año anterior al primer diagnóstico de osteoporosis o fractura por fragilidad. En una cohorte de 69.074 pacientes con asma, se emparejaron 1.564 pacientes con osteoporosis con 3.313 controles, y 2.131 pacientes con fracturas con 4.421 controles. La mayoría eran mujeres (76%) y la edad media fue de 69,4 años (rango 26-95).

Hubo una relación dosis-respuesta entre el número de prescripciones y la dosis acumulada y el riesgo de osteoporosis. Dos o tres prescripciones de CO durante el año anterior aumentaron el riesgo de osteoporosis en comparación con no haberlos utilizado (OR ajustado [aOR] 1,34; IC del 95%: 1,12 a 1,66). Aquellos que recibieron  $\geq 9$  recetas (ORa 4,50; IC del 95%: 3,21 a 6,11) y aquellos con una dosis acumulada de CO (equivalente de prednisolona)  $> 2.500$  mg (ORa 4,79; IC del 95%: 3,38 a 6,79) tuvieron un mayor riesgo en comparación con los que no usaron.

El efecto de los CI fue menos pronunciado que el de los CO. El riesgo de ser diagnosticado con osteoporosis fue mayor en aquellos que recibieron  $\geq 11$  prescripciones de CI (ORa 1,60, IC del 95%: 1,22 a 2,10) o una dosis acumulada (equivalente de beclometasona)  $> 120$  mg en comparación con no haberlos utilizado durante el año anterior (ORa 1,63; IC del 95%: 1,33 a 1,99).

En comparación con los pacientes no expuestos, hubo un mayor riesgo de fracturas por fragilidad asociadas con las prescripciones de CO entre los pacientes que recibieron de cuatro a ocho prescripciones (ORa 1,31, IC del 95%: 1,12 a 1,77) y entre los pacientes que recibieron más de nueve recetas en el año anterior (ORa 2,16, IC del 95% 1,56 a 3,38). De igual manera, una dosis acumulada de CO de 1001-2500 mg se relacionó con un mayor riesgo de fractura (ORa 1,54, IC del 95%: 1,10 a 2,14), y una dosis acumulada  $> 2500$  mg aumentó aún más el riesgo (ORa 1,99, 95% 1,30 a 3,04).

Los pacientes que recibieron de siete a diez prescripciones de CI tuvieron un mayor riesgo de fractura (ORa 1,24; IC del 95%: 1,01 a 1,53) pero la relación con la dosis acumulada de CI, solo fue estadísticamente significativa para aquellos que recibieron  $> 120$  mg (ORa 1,20, IC del 95%: 1,08 a 1,42).

Los resultados de estos estudios en casi 70 000 personas con asma sugieren que existe una relación dosis-respuesta entre los corticosteroides inhalados u orales y el riesgo de osteoporosis y fracturas por fragilidad. Los autores del estudio concluyeron que el uso de CI y CO debe mantenerse al nivel mínimo necesario para tratar los síntomas y destacaron la importancia de reducir las dosis cuando los síntomas y las exacerbaciones estén bien controladas. Teniendo en cuenta la relación dosis-respuesta observada, los autores recomiendan que se agregue el riesgo de osteoporosis a la guía clínica.

(El estudio fue financiado por la Asociación Médica Británica).

**Referencias**

1. Osteoporosis and fracture risk with corticosteroids used for asthma. DTB 2021; 59 (11)
2. Chalitsios CV, Shaw DE, McKeever TM. Risk of osteoporosis and fragility fractures in asthma due to oral and inhaled corticosteroids: two population-based nested case-control studies. Thorax. 2021;76:2–28.

**Degarelix: rabdomiólisis***Revue Prescrire 2020; 40(443):662*Traducido por Dolores Rey, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2021; 24(4)***Tags: degarelix, Firmagon, Eligard, leuprorelina, gonadotropina, agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina, antiandrógeno**

El degarelix (Firmagon) es un antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina, una hormona hipotalámica que disminuye la producción de las hormonas sexuales. En la Unión

Europea, el degarelix y los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina, incluyendo leuprorelina (Eligard y otros nombres comerciales), están autorizados para tratar a pacientes con cáncer de próstata. En este caso clínico, el degarelix no ha demostrado tener mayor eficacia clínica o un perfil de efectos adversos más

favorable que los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina [1, 2].

A finales de 2019, el efecto adverso “rabdomiólisis” se agregó al resumen de las características del producto (RCP) y al folleto informativo que se entregan a los pacientes al dispensar las marcas comerciales patentadas que contienen degarelix, en base a que se habían informado ocho casos desde su comercialización. En cuatro pacientes, no se encontró ninguna otra causa de rabdomiólisis, y el resultado fue favorable tras discontinuar el degarelix. Anteriormente, el RCP sólo indicaba dolor y debilidad muscular, efectos adversos que, el día 28 de julio de 2020 también se mencionaban en los RCP de algunos agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina.

En los hombres, el degarelix y los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina también pueden causar efectos

adversos antiandrógenos, principalmente: sofocos; ginecomastia, molestias en el pecho, galactorrea, cáncer de mama; reducción de la espermatogénesis; pérdida de la libido; osteoporosis; ansiedad, depresión; enfermedades cardiovasculares y diabetes [1].

#### Referencias

1. “Agonistes ou antagonistes de la gonadoréline: triptoréline, etc.” + “Patients ayant un cancer de la prostate” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2020.
2. European Commission “SCP-Firmagon” + “Annex III” + “Annex IV” 16 December 2019 + “SPC-Firmagon” 21 November 2014: 82 pages.
3. ANSM “RCP Décapeptyl 0,1 mg poudre et solvant pour solution injectable” 31 October 2017 + “RCP-Eligard 7,5 mg poudre et solvant pour solution injectable” 18 January 2019: 25 pages.

### Fluconazol oral y embarazo

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2021; 24(4)

**Tags: azoles, antifúngicos, antifúngicos azólicos, tratamiento tópico, clotrimazol, miconazol, malformaciones musculoesqueléticas, defectos cardíacos congénitos y hendiduras orales**

El Drug and Therapeutics Bulletin (DTB) publicó un comentario sobre la seguridad del fluconazol oral durante el embarazo, lo resumimos a continuación [1]. Su comentario se basa en un estudio de cohorte realizado en EE UU [2] que contenía datos de 1,969.954 embarazos, de los cuales 37.650 estuvieron expuestos a fluconazol oral y 82.090 a antifúngicos azólicos tópicos (p. ej., clotrimazol, miconazol) durante el primer trimestre de embarazo. Todos los datos se recopilaron entre los años 2000 y 2014.

La medida de impacto fueron malformaciones musculoesqueléticas, defectos cardíacos congénitos y hendiduras orales diagnosticadas durante los 90 días posteriores al nacimiento.

El estudio de cohortes documentó [2] que el riesgo de malformaciones musculoesqueléticas por 10.000 embarazos fue 52,1 entre los embarazos expuestos al fluconazol y 37,3 entre los expuestos a los azoles tópicos. El riesgo relativo ajustado de malformaciones musculoesqueléticas con fluconazol oral en comparación con azoles tópicos fue de 1,30 (IC del 95%: 1,09 a 1,56), con una diferencia de riesgo entre los dos grupos de 12,2 (IC del 95%: 3,7 a 20,6) incidentes por 10.000 embarazos.

El fluconazol no se asoció con un mayor riesgo de malformaciones cardíacas o hendiduras orales. El riesgo relativo ajustado de malformaciones cardíacas con fluconazol en comparación con los azoles tópicos fue de 1,04 (IC del 95%: 0,70 a 1,55), lo que corresponde a una diferencia de riesgo

ajustada de 0,37 (IC del 95%: -3,40 a 4,12) incidentes por 10.000 embarazos. El riesgo relativo ajustado de hendiduras orales con fluconazol en comparación con azoles tópicos fue 0,91 (IC del 95%: 0,61 a 1,35), lo que corresponde a una diferencia de riesgo ajustada de -0,90 (IC del 95%: -4,70 a 2,88) incidentes por 10.000 embarazos.

El Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención (NICE) advierte que la candidiasis vulvovaginal durante el embarazo se trata con clotrimazol o miconazol intravaginal durante al menos 7 días, combinado con una crema antimicótica tópica si las mujeres presentan síntomas vulvares, ya que se debe evitar el fluconazol durante el embarazo. Un resumen de riesgos publicado por el Servicio de Información Teratológica del Reino Unido (UKTIS) también señala que no se debe utilizar fluconazol durante el embarazo.

El DTB [1] extrae las siguientes conclusiones:

- No se recomienda el fluconazol oral durante el embarazo porque se ha relacionado con múltiples anomalías congénitas.
- En comparación con los azoles tópicos, el fluconazol oral se asoció con un mayor riesgo de malformaciones musculoesqueléticas, equivalente a 12 incidentes adicionales por 10000 embarazos expuestos.

#### Referencias

1. Safety of oral fluconazole in early pregnancy. DTB 2021; 59(3): 38, <http://dx.doi.org/10.1136/dtb.2020.000074>
2. Zhu Y, Bateman BT, Gray KJ, et al. Oral fluconazole use in the first trimester and risk of congenital malformations: population based cohort study. BMJ 2020;369:m1494. doi:10.1136/bmj.m1494 pmid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32434758>

**Inhibidores de la bomba de protones asociados con un mayor riesgo de fracturas y asma en los niños***(Proton pump inhibitors associated with increased risks of fractures and asthma in children)**Worst Pills, Best Pills, junio de 2021*Traducido por Miguel Miguel Betancourt, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2021; 24(4)*

**Tags:** IBP, ERGE, dexlansoprazol, Dexilant, esomeprazol, Nexium, lansoprazol, Prevacid, omeprazol, Prilosec, Zegerid, pantoprazol, Protonix, rabeprazol, Aciphex, bloqueadores de la histamina-2 (H2), cimetidina, Tagamet, famotidina, Pepcid, ranitidina, Zantac

Una investigación publicada recientemente encontró un vínculo entre el uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) y un mayor riesgo de desarrollar fracturas y asma en niños y adolescentes.

La FDA ha aprobado el uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) para tratar varios trastornos relacionados con el ácido estomacal, incluyendo la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y las úlceras intestinales y de estómago [1]. Los IBP incluyen dexlansoprazol (Dexilant), esomeprazol (Nexium), lansoprazol (Prevacid), omeprazol (Prilosec, Zegerid), pantoprazol (Protonix) y rabeprazol (Aciphex). Todos están aprobados por la FDA para tratar la ERGE en niños, incluidos los bebés en algunos casos [2-7].

Los IBP actúan inhibiendo por completo la secreción de ácido del estómago. En comparación, los bloqueadores de la histamina-2 (H2), como la cimetidina (Tagamet), la famotidina (Pepcid) y la ranitidina (Zantac), solo previenen parcialmente dicha producción de ácido. Los antiácidos de venta libre (OTC), como el carbonato de calcio (TUMS), actúan neutralizando el ácido del estómago después de su secreción.

El Public Citizen's Health Research Group ha clasificado los IBP como de uso limitado para la ERGE porque los cambios de comportamiento (como reducir la ingesta de alimentos grasos, cafeína y alcohol; dejar de fumar; usar ropa holgada y evitar comer tarde en la noche) deben ser la terapia de primera elección. Los antiácidos y los bloqueadores H2 son opciones seguras y de acción rápida de segunda línea. Además, los IBP, particularmente su uso a largo plazo, se asocian con un mayor riesgo de un tipo grave de diarrea causada por infección por *Clostridium difficile*, niveles bajos de magnesio en sangre, deficiencia de vitamina B12 y fracturas relacionadas con la osteoporosis.

**Nuevo estudio de fracturas**

Un estudio publicado en la edición de junio de 2020 de la revista *Journal of the American Medical Association (JAMA) Pediatrics* encontró que el uso de IBP en niños se asoció con un pequeño aumento del riesgo de fracturas [8].

Los investigadores estudiaron el riesgo de fracturas asociado con los inhibidores de la bomba de protones en los niños porque los cambios en el ácido gástrico inducidos por los inhibidores de la bomba de protones pueden provocar un deterioro en la absorción de calcio. Además, señalan que un análisis previamente publicado de 32 estudios observacionales en ancianos con alto riesgo de fractura indicó que el uso de IBP aumentó el riesgo de fractura en un 30%, estadísticamente significativo [9]. Los pocos estudios observacionales previos que analizaron el uso de IBP y el riesgo de fractura en niños arrojaron resultados contradictorios [10, 11].

En consecuencia, para comprender mejor los riesgos del uso de IBP en los niños, el nuevo estudio de *JAMA Pediatrics* utilizó la base de datos del Registro Nacional de Pacientes de Suecia en combinación con los registros nacionales de información vital y de farmacia. Para el período de julio de 2006 a diciembre de 2016, los investigadores identificaron a aproximadamente 117.000 niños (de 0 a 17 años) que usaban IBP y 2,3 millones que no lo hacían. Se utilizaron técnicas de emparejamiento estadístico uno a uno para crear dos grupos de aproximadamente 116.000 niños cada uno, uno de usuarios de IBP y otro de no usuarios de IBP. Los grupos se emparejaron por edad, sexo, educación e ingresos de los padres, y varios factores médicos que incluyen enfermedades cardiovasculares, enfermedades inflamatorias, trastornos psiquiátricos, caídas y el uso de varios tipos de servicios médicos, incluyendo medicamentos específicos.

Los investigadores encontraron que por cada 1,000 personas-año estudiadas, hubo 20,2 fracturas en los niños expuestos a IBP y 18,3 en aquellos no expuestos a IBP, lo que corresponde a un aumento significativo del 11% en el riesgo de fracturas. Un análisis adicional que comparó a los niños que usaron IBP durante 1 a 30 días, 31 a 364 días o más de 364 días con niños que nunca usaron IBP reveló que el aumento de la duración del uso de IBP se asoció con un aumento gradual del riesgo de fractura (8%, 14 % y 34%, respectivamente).

Los investigadores concluyeron que se debe considerar el mayor riesgo de fractura al sopesar los riesgos y beneficios de la terapia con IBP en los niños.

**Nuevo estudio sobre el asma**

El mismo grupo de investigadores que publicó el estudio sobre el riesgo de fractura con el uso de IBP también publicó un estudio separado sobre el uso de IBP y el asma en la edición de abril de 2021 de *JAMA Pediatrics* [12]. El segundo estudio encontró que el uso de IBP en niños se asoció con un mayor riesgo de asma.

Los investigadores señalaron que comprender los factores que contribuyen al desarrollo del asma es de gran importancia para la salud pública porque afecta a aproximadamente el 14% de los niños en todo el mundo [13]. Además, remarcaron que se sabe que la inhibición del ácido del estómago por los PPI altera las bacterias en el intestino y los pulmones, cambios que se han relacionado con los brotes de asma. El único estudio previo sobre este tema encontró que el uso de IBP en bebés de hasta seis meses se asoció con un aumento del 41% en el riesgo de asma.

El estudio del asma utilizó datos y métodos analíticos casi idénticos a los del estudio de las fracturas. Los datos se obtuvieron de los mismos registros suecos para el período de enero de 2007 a junio de 2016. Los investigadores crearon dos grupos similares de aproximadamente 81.000 niños (de 0 a 17 años), uno tratado con IBP y el otro nunca tratado con IBP. Los investigadores encontraron que por cada 1,000 personas-año de seguimiento, se diagnosticaron 22 nuevos casos de asma en

niños tratados con IBP en comparación con solo 14 nuevos casos de asma en niños que nunca fueron tratados con IBP. Esta diferencia correspondió a un aumento significativo del 57% en el riesgo de padecer asma. Curiosamente, en contraste con el estudio de fracturas, un análisis adicional que comparó a niños que usaron IBP durante 1 a 30 días, 31 a 364 días o más de 364 días con niños que nunca usaron IBP encontró un nivel similar de mayor riesgo de asma independientemente de la duración acumulada del uso de IBP (52%, 51% y 59%, respectivamente).

Los investigadores concluyeron que, dado el mayor riesgo de asma, los IBP solo deben recetarse a los niños cuando estén claramente indicados y solo después de sopesar los posibles beneficios frente a los posibles riesgos.

### Lo que puede hacer

Si tiene un niño o adolescente que experimenta la enfermedad por reflujo gastroesofágico, primero pruebe con remedios no farmacológicos, como reducir los alimentos que exacerban la acidez o las comidas nocturnas. Si estas medidas no funcionan, hable con el médico de su hijo sobre los medicamentos de venta libre, como los antiácidos simples o los bloqueadores H2. Si el uso a corto plazo de esos medicamentos falla, consulte con su médico acerca de otros remedios que podrían incluir el uso limitado de IBP. Por último, si se recetan IBP, trabaje con el médico de su hijo para mitigar los riesgos de dichos medicamentos, incluyendo los riesgos de sufrir una fractura ósea o de desarrollar asma.

### References

1. Review of the popular stomach-acid suppressant proton pump inhibitor drugs. *Worst Pills, Best Pills News*. July 2019. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1272>. Accessed April 12, 2021.
2. Takeda Pharmaceuticals America, Inc. Label: dexlansoprazole (DEXILANT). November

2020. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/022287s0341bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/022287s0341bl.pdf). Accessed April 13, 2021.
3. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Label: esomeprazole (NEXIUM). November 2020. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/021153s057,021957s024,022101s0211bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/021153s057,021957s024,022101s0211bl.pdf). Accessed April 13, 2021.
4. Takeda Pharmaceuticals America, Inc. Label: lansoprazole (PREVACID). November 2020. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/020406s092,021428s0391bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/020406s092,021428s0391bl.pdf). Accessed April 14, 2021.
5. Covis Pharma. Label: omeprazole (PRILOSEC). November 2020. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/022056s0231bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/022056s0231bl.pdf). Accessed April 14, 2021
6. Pfizer. Label: pantoprazole (PROTONIX). November 2020. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/020987s056,022020s0181bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/020987s056,022020s0181bl.pdf). Accessed April 15, 2021.
7. Eisai Inc. Label: rabeprazole (ACIPHEX). November 2020. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/020973s0411bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/020973s0411bl.pdf). Accessed April 12, 2021. [See "Label ACIPHEX.pdf," PDF page 1, INDICATIONS AND USAGE]
8. Wang YH, Wintzell V, Ludvigsson JF, et al. Association between proton pump inhibitor use and risk of fracture in children. *JAMA Pediatr*. 2020;174(6):543-551.
9. Liu J, Li X, Fan L, et al. Proton pump inhibitors therapy and risk of bone diseases: An update meta-analysis. *Life Sci*. 2019 Feb 1;218:213-223.
10. Wagner K, Wagner S, Susi A, et al. Prematurity does not increase early childhood fracture risk. *J Pediatr*. 2019 Apr;207:148-153.
11. Freedberg DE, Haynes K, Denburg MR, et al. Use of proton pump inhibitors is associated with fractures in young adults: a population-based study. *Osteoporos Int*. 2015;26(10):2501-2507.
12. Wang YH, Wintzell V, Ludvigsson JF, et al. Association between proton pump inhibitor use and risk of asthma in children. *JAMA Pediatr*. 2021;175(4):394-403.
13. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, et al; ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. 2007;62(9):758-766.

### Mecasermina: tumores benignos y malignos

*Revue Prescrire* 2020; 40(443):664

Traducido por Dolores Rey, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2021; 24(4)

#### Tags: Increlex, factor de crecimiento insulínico tipo 1, IGF-1

En febrero de 2020, la Agencia Francesa de Seguridad de Medicamentos y Productos de Salud (ANSM) publicó una advertencia en relación con el riesgo de cáncer asociado a la mecasermina (Increlex), un factor de crecimiento que se utiliza para tratar el retraso del crecimiento [1].

Desde que salió al mercado, se ha ido observando un número creciente de tumores benignos y malignos en niños y adolescentes tratados con mecasermina, en comparación con la incidencia esperada en este grupo de pacientes. Entre estos se incluyen distintos tipos de tumores malignos, algunos de los cuales son tumores malignos poco frecuentes que no suelen presentarse en niños [1].

La mecasermina es un factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) humano de origen recombinante. Se sabe que los factores de crecimiento insulínicos intervienen en el desarrollo de

tumores humanos benignos y malignos, y ya se había observado el efecto carcinogénico de la mecasermina en estudios con animales [2, 3].

En la práctica. En el año 2020, el riesgo carcinogénico que acarrea la mecasermina ya no es una sospecha, sino que está bien establecido. Este riesgo tiene una gran influencia en la relación riesgo-beneficio del medicamento, que tiene un efecto débil en el crecimiento de los niños.

#### Referencias

1. ANSM "Increlex 10 mg/ml, solution injectable (mécasermine) - Risque de néoplasies bénignes ou malignes - Lettre aux professionnels de santé" 13 February 2020: 2 pages.
2. Prescrire Editorial Staff "Mecasermin. Insufficient improvement in statural growth" *Prescrire Int* 2009; 18 (101): 111-113.
3. Mantzoros C et al. "Insulin action" UpToDate. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) accessed 21 June 2020: 18 pages.

**Tocilizumab: daño hepático grave**

Revue Prescrire 2020; 40 (441): 500

Traducido por Candela Sznajderman, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2021; 24(4)***Tags: RoActemra, insuficiencia hepática aguda, aumento de las transaminasas, hemorragia digestiva, neutrocitopenia, trombocitopenia**

*Tocilizumab* (RoActemra) es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor de la interleucina-6, una citocina implicada en fenómenos inflamatorios. En la Unión Europea, *tocilizumab* está autorizado, en particular, para diversas enfermedades reumáticas, como la artritis reumatoide. Dentro de sus reacciones adversas, se encuentran sobre todo infecciones y cánceres relacionados con sus efectos inmunosupresores; reacciones de la hipersensibilidad durante la infusión intravenosa; neutrocitopenia y trombocitopenia; hemorragia digestiva y perforación gastrointestinal; hipercolesterolemia; y enfermedades desmielinizantes [1, 2].

*Tocilizumab* también acarrea el riesgo de aumento de las transaminasas. Se han registrado daños graves en el hígado vinculados con el *tocilizumab*, entre ellos dos casos de insuficiencia hepática aguda que necesitaron un trasplante de hígado. Estos daños hepáticos tuvieron lugar hasta 5 años después del comienzo del tratamiento con *tocilizumab*. Esta

información, así como los enfoques necesarios para controlar la función hepática, se agregó al resumen de características del producto (SmPC, por sus siglas en inglés) que se utiliza en Europa a fines de 2019 [2, 3].

Se recomienda que todos los pacientes que reciban tratamiento de una enfermedad reumática con *tocilizumab* controlen los niveles de transaminasas cada 4 y 8 semanas durante los primeros 6 meses del tratamiento, y luego cada 12 semanas. Los profesionales de la salud deben informar a los pacientes sobre los síntomas sugestivos de daño hepático, y sobre la necesidad de consultar a un médico si estos aparecen [2, 3].

**Referencias**

1. Tocilizumab ou sarilumab». Interactions Médicamenteuses Prescrire 2020.
2. EMA. «SPC-RoActemra». 14 de noviembre de 2019 + European Commission «SPC-RoActemra». 15 de enero de 2019: 201 páginas.
3. Roche «RoActemra (tocilizumab): risque rare d'atteintes hépatiques graves, y compris d'insuffisance hépatique aiguë nécessitant une greffe - Lettre aux professionnels de santé». Junio de 2019: 2 páginas.

**Trabectedina: más peligroso que beneficioso en el cáncer de ovario, pero la EMA mantiene su postura**

Rev Prescrire 2021; 41 (451): 346

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2021; 24(4)***Tags: Yondelis, doxorubicina liposomal pegilada, antraciclina, sarcoma de tejidos blandos**

En la Unión Europea, la trabectedina (Yondelis<sup>®</sup>) es un agente antineoplásico autorizado principalmente para el tratamiento del cáncer de ovario recurrente sensible al platino, en combinación con doxorubicina liposomal pegilada, una antraciclina. En esta indicación, no se ha demostrado que la adición de trabectedina confiera ningún beneficio clínico, mientras que este fármaco conlleva un riesgo de efectos adversos gastrointestinales, hematológicos, hepáticos y musculares muy frecuentes y graves (a). Desde 2013, la trabectedina figura en la lista de fármacos a evitar de *Prescrire* [1, 2].

En 2020, la Agencia Europea del Medicamento (EMA, por sus siglas en inglés) informó sobre la finalización prematura de un ensayo clínico que comparaba la combinación trabectedina + doxorubicina liposomal pegilada frente a doxorubicina liposomal pegilada en monoterapia como tratamiento de tercera línea en 576 pacientes con cáncer de ovario recurrente. Los motivos de esta finalización del ensayo fueron: la ausencia de diferencias en la supervivencia general entre los grupos; y el aumento de eventos adversos graves notificados en el grupo trabectedina (41% frente a 21% en el grupo de doxorubicina liposomal pegilada en monoterapia) con, además, una mayor incidencia de eventos adversos fatales (3,5% frente a 1,8%, respectivamente) y de suspensiones del tratamiento debido a los eventos adversos (24% frente a 11%) [1, 3, 4].

Pero a mediados de 2020, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA concluyó que los resultados de este

ensayo finalizado prematuramente no eran lo suficientemente “sólidos” como para cuestionar la autorización de comercialización (AC) de trabectedina para el cáncer de ovario. El CHMP comparó el perfil de los pacientes de este ensayo con los incluidos en el ensayo que condujo a la AC, y consideró que, dadas las diferencias (número de líneas de tratamiento y resistencia al platino), los desastrosos resultados del ensayo que se había concluido no justificaban la reconsideración de la AC [1, 3]. Sin embargo, el ensayo en el que se basó la AC no demostró que la adición de trabectedina proporcionase un beneficio clínico claro a los pacientes. A fecha de 2 de abril de 2021, la AC para Yondelis<sup>®</sup> no se ha restringido a mujeres que han recibido únicamente una línea de tratamiento [1, 3].

El CHMP decidió no tener en cuenta los datos de este ensayo, a pesar de que sus resultados coincidían con la evaluación inicial, es decir, mostraban la toxicidad significativa de trabectedina y la falta de un beneficio clínico tangible para los pacientes. Una vez más, la incertidumbre ha beneficiado a la empresa farmacéutica en lugar de priorizar la protección de los pacientes. Depende de los profesionales sanitarios evitar la exposición de los pacientes a este fármaco, que es más peligroso que beneficioso.

a- En la Unión Europea, la trabectedina también está autorizada para el tratamiento del sarcoma de tejidos blandos, a pesar de un balance riesgo-beneficio desfavorable en esta indicación (ref. 2).

**Referencias**

1. European Commission “SPC-Yondelis” + “Annex IV” 24 de septiembre de 2020: 25 páginas.
2. “Towards better patient care: drugs to avoid in 2021” *Prescrire Int*

2021; 30 (223): 11 páginas (artículo completo disponible online).  
 3. EMA “Review of Yondelis started” 28 de febrero de 2020 +  
 “Authorised uses of cancer medicine Yondelis unchanged following

review of new data” 24 de septiembre de 2020: 5 páginas.  
 4. EMA-CHMP “Public assessment report for Yondelis. EMEA/H/A-  
 20/1493/C/0773/0060” 23 de julio de 2020: 49 páginas.

### Tramadol: ¿aumento de la mortalidad?

*Rev Prescrire* 2020; 40 (437): 189-191

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2021; 24(4)

**Tags: opioides, morfina, sobredosis accidental, hiponatremia, hipoglucemia, convulsión, prolongación del intervalo QT, analgésico, opioide débil, naproxeno, diclofenaco, celecoxib, etoricoxib**

- Los estudios epidemiológicos realizados en Gran Bretaña y Corea del Sur han mostrado un aumento de la mortalidad en pacientes expuestos a tramadol en comparación con los controles expuestos a un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo (AINE), por ejemplo. Estos resultados no son robustos, ya que se basan en análisis retrospectivos, que conllevan el riesgo de diferentes sesgos.

- En Francia, el tramadol es el analgésico que con más frecuencia se encuentra implicado en los episodios de sobredosis accidental con opioides. Tramadol y morfina son los analgésicos implicados con más frecuencia en la sobredosis accidental mortal.

Tramadol es un analgésico opioide denominado débil que se comercializa para el alivio del dolor de intensidad moderada a intensa [1-3]. Como es un agonista puro de los receptores opioides (es decir, sin acción antagonista), expone a los pacientes a los efectos adversos de los opioides. Además, presenta algunas características específicas: conlleva un riesgo de hiponatremia, hipoglucemia y un riesgo particularmente marcado de convulsiones. Induce una prolongación moderada del intervalo QT en el electrocardiograma, así como acciones noradrenérgicas y serotoninérgicas. Hay mucha variabilidad en la forma que los pacientes metabolizan el tramadol, lo que complica su uso [4]. El tramadol también puede producir dependencia y adicción, y hay un riesgo de que se tenga que ir aumentando la dosis [5].

El tramadol se comercializó por primera vez en Alemania en 1977 y posteriormente se amplió su uso, especialmente en Francia, sobre todo tras la retirada del mercado del dextropropoxifeno (otro opioide débil). Sin embargo, el tramadol no es un analgésico de primera elección cuando paracetamol no es suficiente para aliviar el dolor [6].

El tramadol ¿conlleva un aumento del riesgo de fallecimiento en comparación con otros analgésicos? Los datos epidemiológicos nos ayudan a responder esta pregunta [7].

**Un estudio de cohortes con unos 89.000 pacientes.** Un estudio que utiliza datos procedentes de una base de datos británica de atención primaria incluyó a casi 89.000 pacientes mayores de 50 años con osteoartritis de rodilla, cadera o mano [7]. Se comparó la mortalidad por todas las causas un año después de que los pacientes hubieran recibido la primera prescripción de un analgésico según el tipo de prescripción inicial: tramadol, codeína (otro de los denominados opioides débiles) o un anti-inflamatorio no esteroideo (AINE) como naproxeno, diclofenaco, celecoxib o etoricoxib. El estudio abarcó el período 2000-2015 y

la edad media de los pacientes fue de 70 años, con un 60% mujeres.

Se excluyeron pacientes con antecedentes conocidos de adicción a opioides o cáncer, y aquellos diagnosticados con cáncer durante el año siguiente a la inscripción [7]. No se tuvieron en cuenta las dosis prescritas.

**¿Más fallecimientos con tramadol?** Tras realizar ajustes por edad y comorbilidades, un año después de la prescripción inicial, se halló un aumento estadísticamente significativo de la mortalidad en los pacientes expuestos a tramadol en comparación con los expuestos a un AINE [7]. El riesgo relativo (RR) de la mortalidad por todas las causas un año después del inicio del tratamiento fue de 1,7 en comparación con naproxeno (IC 95: 1,4-2,1) y de 1,7 a 2,0 en comparación con otros AINEs. Todas estas diferencias fueron estadísticamente significativas. No se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa entre el tramadol y la codeína.

El riesgo de muerte parecía ser mayor entre los tratados con tramadol en comparación con los que recibieron naproxeno para las siguientes causas de muerte: cáncer, infecciones y, al parecer, las muertes de origen gastrointestinal, con un RR cercano a 2. Solo se tuvieron en cuenta los cánceres diagnosticados más de un año después del inicio del seguimiento. La causa de muerte fue incierta en aproximadamente el 25% de los pacientes. El dolor de origen oncológico no detectado en estadio temprano, que conlleva el uso de opioides, podría haber contribuido a los resultados observados y podría representar una fuente de sesgo. Esto nos sirve como recordatorio del alto grado de fragilidad de los resultados de los estudios retrospectivos, incluso cuando son a gran escala, se realizan cuidadosamente y se publican en una revista de renombre.

**Otros resultados similares.** Según otro estudio británico, realizado entre 2004 y 2014, la mortalidad atribuida a tramadol aumentó en paralelo a su uso. En 2014 se endureció la normativa relativa a tramadol, se redujo su uso y, con ello, la mortalidad [8].

Un estudio realizado a partir de una base de datos de seguros de salud de Corea del Sur comparó el uso de tramadol en los mismos pacientes durante el mes anterior a su fallecimiento frente a otros períodos. El análisis se basó en los datos de más de 19.000 pacientes fallecidos entre 2004 y 2013 que habían recibido al menos una prescripción de tramadol durante ese período [8]. La mediana de edad de los pacientes fue de 75 años y el 45% eran mujeres. Los autores documentaron si habían recibido una prescripción de tramadol durante los 30 días previos al fallecimiento y durante otros tres períodos de 30 días, al menos 10 días antes de los 30 días previos al fallecimiento. Tras ajustar por una variedad de parámetros, la exposición a tramadol fue más frecuente en el período inmediatamente anterior al

fallecimiento (RR estimado tras ajustes: 1,8; IC 95: 1,7-1,9). El riesgo pareció aumentar con la edad, las dosis superiores a 300 mg / día, el tratamiento con la forma inyectable del fármaco y la presencia de enfermedad cardíaca, renal o hepática [9].

Las causas de los fallecimientos no se especificaron en el informe publicado.

**Algunos datos en Francia.** Entre 2005 y 2016, en la base de datos de farmacovigilancia nacional francesa, el tramadol fue el analgésico implicado con más frecuencia en la sobredosis accidental por opioides, por encima de la morfina y la oxicodona [10]. El tramadol y la morfina fueron los analgésicos implicados con más frecuencia en los casos mortales. En un estudio de fallecimientos donde el análisis toxicológico mostró la participación de un analgésico, el tramadol fue el analgésico más frecuente, seguido de la morfina, la codeína y la oxicodona (y posteriormente paracetamol) [10].

**En la práctica.** Utilice los analgésicos con precaución, especialmente el tramadol. Estos estudios apuntan a un mayor riesgo de fallecimiento con tramadol. Esto confirma la necesidad de ser tan cuidadosos cuando se utilizan opioides denominados débiles como cuando se utilizan opioides potentes como morfina, aunque la reputación y el estatus normativo de estos fármacos difieren enormemente. También refuerza la necesidad de aprovechar al máximo los métodos no farmacológicos de alivio del dolor, de mantener bajo control la dosis de paracetamol y de

manejar cuidadosamente el ibuprofeno y el naproxeno.

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

Búsqueda bibliográfica hasta el 10 de septiembre de 2019

1. Prescrire Rédaction "Opioides" *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2020.
2. ANSM "RCP-Contramal 50 mg" 1 de marzo de 2019: 11 páginas.
3. ANSM "RCP-Contramal 100 mg/ml, solution buvable" 1 de marzo de 2019: 12 páginas.
4. Prescrire Rédaction "Tramadol: profil d'effets indésirables" *Rev Prescrire* 2020; 40 (437): 191.
5. Prescrire Editorial Staff "Weak opioid analgesics. Codeine, dihydrocodeine and tramadol: no less risky than morphine" *Prescrire Int* 2016; 25 (168): 45-51.
6. Prescrire Editorial Staff "Tramadol capsules" *Prescrire Int* 1998; 7 (33): 9-12.
7. Zeng C et al. "Association of tramadol with all-cause mortality among patients with osteoarthritis" *JAMA* 2019; 321 (10): 969-982 + Suppl: 26 páginas.
8. Chen TC et al. "A 15-year overview of increasing tramadol utilisation and associated mortality and the impact of tramadol classification in the United Kingdom" *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2018; 27 (5): 487-494.
9. Jeong S et al. "All-cause mortality associated with tramadol use: a case-crossover study" *Drug Saf* 2019; 42 (6): 785-796.
10. ANSM "Etat des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques" publicado en la página web de la ANSM en febrero de 2019: 52 páginas.

### Información regional y global consolidada sobre eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI) contra la Covid-19 y otras actualizaciones

OPS, 20 de septiembre de 2021

<http://cime.fcq.unc.edu.ar/wp-content/uploads/sites/15/2021/09/Actualizacio%C3%ACn-perio%C3%ACdica-ESAVI-vacunas-COVID-19-20-SEPT.pdf>

Se presenta el documento «Información regional y global consolidada sobre eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI) contra la COVID-19 y otras actualizaciones», elaborado por la OPS. /Además de los reportes oficiales de los programas de farmacovigilancia (Brasil, Canadá, EE.UU. y Uruguay), se incluyen: Actualidad; Aclaraciones/conclusiones de los eventos presentados en comunicaciones previas; Otras actualizaciones relacionadas.

- Dosis aplicadas, reportes espontáneos de casos sospechosos de ESAVI y desenlaces fatales en Europa tomado de la base de datos de EudraVigilance al 2 de septiembre de 2021
- OMS pide moratoria en el uso de dosis de refuerzo de vacunas contra COVID-19
- Vigilancia de eventos adversos después de la administración de vacunas de ARNm contra la COVID-19

- Factores de riesgo y perfil de la enfermedad de la infección por SARS-CoV-2 posterior a la vacunación en usuarios del Reino Unido de la aplicación COVID Symptom Study
- Estudio sobre reacciones alérgicas después de la administración de la vacuna contra la COVID-19 Pfizer-BioNTech entre adultos con alto riesgo de alergia
- La Agencia Europea de Medicamentos actualiza la información de seguridad de las vacunas contra la COVID-19
- Ministerio de Salud de Brasil emite nota técnica sobre dosis de refuerzo de las vacunas contra la COVID-19

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

## Precauciones

### Suecia y Dinamarca interrumpen la administración de la vacuna Covid 19 de Moderna a los jóvenes

Salud y Fármacos, 6 de octubre

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2021; 24(4)

**Tags: pandemia, Moderna, miocarditis, pericarditis, problema cardiovascular, Pfizer, ARNm**

Reuters informa [1] que Suecia y Dinamarca, tras recibir informes de efectos adversos de tipo cardiovascular, han dejado de aplicar la vacuna Covid 19 de Moderna a los jóvenes.

La agencia de salud sueca ha detectado un aumento de casos de miocarditis y pericarditis, especialmente tras la administración de la segunda dosis de la vacuna Covid -19 de Moderna, y aunque reconoce que el riesgo de sufrir este evento adverso es pequeño, ha decidido no vacunar a los nacidos a partir de 1991.

Moderna ha informado que la vacuna es la mejor forma de protegerse del riesgo de miocarditis asociada al Covid 19, agregando que los episodios que se han documentado han sido leves y los jóvenes se han recuperado tras recibir el tratamiento estándar y reposo.

Un estudio realizado en EE UU, que todavía no se ha publicado indica que los hombres de menos de 20 años tienen hasta seis veces más probabilidades de desarrollar miocarditis tras contraer Covid que los que han sido vacunados.

Dinamarca ha decidido dejar de administrar la vacuna de Moderna a los menores de 18 años por un “principio de precaución”, ya que los datos preliminares de un estudio realizado en los países nórdicos, que tampoco se ha publicado,

indican que hay un mayor riesgo de inflamación del corazón, cuando se vacuna con Moderna.

El comité de seguridad de la EMA concluyó en julio que los problemas cardíacos de tipo inflamatorio tras las vacunas de ARNm son más frecuentes en hombres jóvenes después de la segunda dosis. Tanto la FDA, como la OMS y la EMA consideran que los beneficios de las vacunas de ARNm continúan superando los riesgos.

Aunque las vacunas de Pfizer y Moderna se basan en la misma tecnología, la cantidad de vacuna por dosis es más alta en el caso de Moderna (30 microgramos vs 100 microgramos).

EE UU no ha aprobado el uso de la vacuna de Moderna en menores de 18 años. Noruega, al igual que Suecia y Dinamarca, recomienda el uso de la vacuna de Pfizer en los jóvenes.

#### Fuente Original

1. Reuters. Sweden, Denmark pause Moderna COVID-19 vaccine for younger age groups, 6 de octubre de 2021  
<https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/sweden-pauses-use-moderna-covid-vaccine-cites-rare-side-effects-2021-10-06/> Informan Johan Ahlander en Estocolmo y Stine Jacobsen en Copenhague; Información adicional de Gwladys Fouche en Oslo, Julie Steenhuisen en Chicago, Michael Erman en Nueva York.

### Riesgos e incertidumbres de los gabapentinoides

Alzueta N, Garcia P, Irigoyen I

Bitn de Navarra 2021; 29 (2)

[http://www.navarra.es/NR/rdonlyres/889229EF-448A-4664-A78F-ED640B16035B/474998/Bit\\_v29n3.pdf](http://www.navarra.es/NR/rdonlyres/889229EF-448A-4664-A78F-ED640B16035B/474998/Bit_v29n3.pdf)

**Introducción.** El consumo de gabapentinoides se ha incrementado en los últimos años. Además de su uso en indicaciones autorizadas (epilepsia, dolor neuropático periférico en adultos, neuropatía diabética, neuralgia post-herpética y ansiedad), es frecuente su utilización en indicaciones no autorizadas como dolor lumbar, fibromialgia, migraña, o síndrome de piernas inquietas, entre otras. No están exentos de riesgos, destacando el de depresión respiratoria al combinarlos con otros depresores del sistema nervioso central, la aparición de ideas de suicidio, el abuso y la adicción.

**Objetivo.** Revisar la evidencia sobre los distintos usos de los gabapentinoides (excluyendo la epilepsia) y sus riesgos asociados.

**Métodos.** Se realizó una búsqueda de guías de práctica clínica en Tripdatabase y Dynamed, y de revisiones sistemáticas,

ensayos clínicos y estudios observacionales en Pubmed para analizar la evidencia disponible de dichos fármacos en las distintas indicaciones en las que han sido utilizados. Se utilizó la base de datos de dispensación de recetas del Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea (SNS-O) para obtener datos acerca del consumo de gabapentinoides en Navarra.

**Conclusiones.** No se recomienda el uso de gabapentinoides en indicaciones no autorizadas debido a la falta de evidencia clínica consistente y sus posibles riesgos (sedación, mareos o depresión respiratoria). Se proponen pautas para la prescripción segura de gabapentinoides.

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

## Debido al riesgo de lesión hepática grave, la FDA restringe el uso de Ocaliva (ácido obeticólico) en pacientes con colangitis biliar primaria (CBP) con cirrosis avanzada

FDA, mayo de 2021

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/debido-al-riesgo-de-lesion-hepatica-grave-la-fda-restringe-el-uso-de-ocaliva-acido-obeticolico-en>

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos está restringiendo el uso de Ocaliva (ácido obeticólico) para enfermedad hepática en pacientes que tengan colangitis biliar primaria (CBP) con cirrosis avanzada del hígado debido a que puede ocasionar lesiones graves. La CBP es una enfermedad crónica poco común que afecta los conductos en el hígado que transportan la bilis, que ayuda a la digestión. Algunos pacientes con CBP que tienen cirrosis y tomaron Ocaliva, especialmente aquellos con evidencia de cirrosis avanzada, desarrollaron una insuficiencia hepática, que en ocasiones requirió un trasplante de hígado.

Basándose en los ensayos clínicos originales, la FDA cree que los beneficios de Ocaliva superan los riesgos para pacientes con CBP que no tengan cirrosis avanzada. Continuaremos monitoreando y evaluando los beneficios clínicos y eventos adversos de Ocaliva, y comunicaremos al público cualquier información nueva cuando esté disponible.

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

## Terbinafina y embarazo

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2021; 24(4)

**Tags: micosis, infección fúngica, onicomycosis, teratogenia, malformación**

La terbinafina se utiliza para tratar las infecciones fúngicas de la piel y las uñas. Está disponible como crema tópica y en tabletas orales. Según el fabricante, la terbinafina no se debe utilizar durante el embarazo, a menos que los beneficios potenciales superen cualquier riesgo potencial.

El Drug and Therapeutics Bulletin (DTB) [1] comenta un estudio retrospectivo de cohorte que se hizo en Dinamarca sobre este tema [2]. Este estudio de cohorte comparó a tres grupos de mujeres embarazadas: las expuestas a terbinafina oral durante el embarazo, las expuestas a terbinafina tópica y las no expuestas. La exposición a terbinafina se definió como el haber recibido al menos una prescripción de terbinafina oral o tópica durante el primer trimestre (para malformaciones importantes) y se consideraron abortos espontáneos los ocurridos antes de las 22 semanas gestacionales completas. A continuación, resumimos el artículo del DTB.

La base de datos analizada incluyó información sobre más de 1,6 millones de embarazos, entre los cuales había 891 embarazadas que habían consumido terbinafina por vía oral, y 3.174 que la habían utilizado por vía tópica. Estas mujeres se emparejaron con 40.650 embarazos no expuestos. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de malformación grave o aborto espontáneo entre los tres grupos. Se detectaron malformaciones graves en 20 (3,8%) embarazos expuestos a terbinafina oral en comparación con 198 (3,8%) en embarazos no

expuestos (diferencia de riesgo absoluto [DRA] 0,04%, IC del 95%: -1,69% a 1,76%).

Entre los embarazos expuestos a terbinafina tópica se produjeron malformaciones importantes en 53 (3,6%) recién nacidos, en comparación con 419 (3,3%) en embarazos no expuestos (DRA 0,26%, IC del 95%: -0,73% a 1,26%). El aborto espontáneo ocurrió en 93 (10,4%) embarazos expuestos a terbinafina oral y en 918 (10,3%) embarazos no expuestos (DRA 0,13%, IC del 95%: -1,97% a 2,24%). Para la terbinafina tópica, el aborto espontáneo ocurrió en 166 (5,2%) embarazos expuestos a terbinafina y en 1.607 (5,1%) embarazos no expuestos (DRA 0,17%, IC del 95%: -0,64% a 0,98%).

Los resultados de este estudio pueden ser tranquilizadores para las mujeres que inadvertidamente tomaron terbinafina durante el embarazo. Sin embargo, aunque la terbinafina parece ser segura, se debe evaluar la relación riesgo-beneficio caso por caso, evitando cualquier riesgo innecesario para el feto. En muchos casos, la opción más sensata es esperar hasta después embarazo para iniciar la terapia.

### Referencia

1. Safety of topical and oral terbinafine in pregnancy. DTB 2020; 58(12):181
2. Andersson NW, Thomsen SF, Andersen JT. Evaluation of association between oral and topical terbinafine use in pregnancy and risk of major malformations and spontaneous abortion. JAMA Dermatology 2020;56:375-383 <http://dx.doi.org/10.1136/dtb.2020.000065>

### Toxicidad renal por tenofovir: A propósito de un caso

Rodriguez Murgas JE, Pimienta Redondo CA, Montoya Jaramillo Met al –

Archivos de Medicina, 2021;17; 6:3; doi: 10.3823/1484

<https://www.archivosdemedicina.com/medicina-de-familia/toxicidad-renal-por-tenofovir-a-proposito-de-un-caso.pdf>

El tenofovir es un medicamento antirretroviral inhibidor de la transcriptasa inversa, muy efectivo, lo que se traduce en un aumento en las cifras de uso para pacientes con VIH (Virus de inmunodeficiencia humana). Pero, a pesar de tener un historial de seguridad bastante amplio y de ser un medicamento relativamente seguro y libre de eventos adversos, se han descrito en la literatura casos de falla renal aguda y tubulopatías secundarias al uso de este antirretroviral (ARV); siendo de mayor riesgo si existe un antecedente de insuficiencia renal previa en

los pacientes seropositivos o cuando se emplea concomitantemente con inhibidores de la proteasa. Por ello, se describe el siguiente caso clínico de un paciente de sexo masculino de 27 años con diagnóstico final de nefropatía secundaria a la ingesta de tenofovir y atazanavir, de forma concomitante.

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

### La EMA informa tres posibles nuevas reacciones adversas de las vacunas de ARNm

Mónica Gail

El Global 13 agosto 2021

<https://elglobal.es/politica/la-ema-informa-de-tres-posibles-nuevas-reacciones-adversas-de-las-vacunas-de-armm/>

El PRAC está investigando la posible relación entre las vacunas de Pfizer y Moderna y los casos notificados de eritema multiforme, glomerulonefritis y síndrome nefrótico

Las vacunas de ARNm frente a la COVID-19 aprobadas en la Unión Europea –vacuna de Pfizer/BioNTech y vacuna de Moderna– podrían acarrear tres nuevos posibles efectos adversos.

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) supervisa continuamente la seguridad de las vacunas COVID-19, realizando actualizaciones de seguridad en las que se incluye la notificación de sospechas de reacciones adversas. Así, en los documentos actualizados de la seguridad de Comirnaty (Pfizer) y Spikevax (Moderna), la Agencia apunta nuevos posibles efectos secundarios: eritema multiforme, glomerulonefritis y síndrome nefrótico.

El Comité de Seguridad de la EMA (PRAC) ya está investigando la relación entre ambas vacunas y los casos notificados de los citados efectos.

#### Eritema multiforme

El eritema multiforme se trata de una reacción de hipersensibilidad alérgica que produce lesiones cutáneas redondeadas características. También afectar las membranas mucosas en las cavidades internas del cuerpo.

El PRAC inició una evaluación del eritema multiforme para establecer si es un efecto secundario de Comirnaty y Spikevax. “Los casos notificados se refieren a acontecimientos médicos que se han observados después de la vacunación, pero que no están necesariamente relacionados o causados por las vacunas”, señala el documento. Por tanto, la EMA ha solicitado más datos y análisis para poder respaldar la evaluación en curso del PRAC.

#### Glomerulonefritis y síndrome nefrótico

El PRAC también ha iniciado la evaluación de la glomerulonefritis (inflamación de pequeñas filtros en los riñones) y del síndrome nefrótico (trastorno renal que causa los riñones pierden demasiada proteína en la orina) para establecer si pueden ser efectos secundarios de Comirnaty y Spikevax.

Los pacientes afectados pueden presentar orina con sangre o espumosa, edema (hinchazón de los párpados, los pies o el abdomen), o fatiga. La evaluación sigue a un pequeño número de casos notificados después vacunación con Pfizer y Moderna, incluidos los casos en los que los pacientes experimentaron recaídas de enfermedades renales preexistentes. Asimismo, se han solicitado datos para apoyar la evaluación del PRAC.

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

### Riesgo de cáncer por consumir valsartán contaminado con nitrosaminas

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2021; 24(4)

**Tags:** nitrosodimetilamina, NDMA, losartán, irbesartán, rantidina, nizatidina, metformina, vareniclina

Un gran estudio de cohorte [1] no detectó un aumento en el riesgo general de contraer cáncer tras la exposición a valsartán contaminado con nitrosodimetilamina (NDMA), pero si documentó un pequeño aumento estadísticamente significativo del riesgo de cáncer de hígado. A continuación, resumimos un comentario del DTB sobre este estudio [2]

Las nitrosaminas son compuestos orgánicos que surgen durante muchos procesos de fabricación. La mayoría de las nitrosaminas se consideran mutagénicas y la OMS, basándose en los resultados de estudios en animales clasifica a la NDMA como 'probablemente cancerígena para los seres humanos'. En 2018, la preocupación por la contaminación de los antagonistas del receptor de angiotensina II con nitrosamina provocó la retirada de algunos lotes de valsartán. Se pensó que el problema estaba relacionado con un cambio en un proceso de fabricación

introducido en 2012. También se retiraron, por la misma razón, lotes de losartán e irbesartán. La Agencia Europea de Medicamentos, utilizando los niveles de NDMA encontrados en los lotes afectados de valsartán, estimó que una persona que hubiera tomado la dosis máxima de valsartán contaminado entre 2012 y 2018 tendría un riesgo de desarrollar cáncer en algún momento de su vida de 1 caso por 5.000 personas. Posteriormente se ha detectado contaminación con nitrosaminas en rantidina, nizatidina, metformina y vareniclina.

El estudio de cohorte [1] utilizó datos de compañías de seguros de salud alemanas, e incluyó información de 780.871 personas de 40 años o más que surtieron recetas de valsartán entre 2012 y 2017. Los autores dividieron a las personas en dos grupos: alguna vez expuestos (n = 409.183) a valsartán que podría haber estado contaminado con NDMA y nunca expuestas (n = 371688) a valsartán potencialmente contaminado con NDMA. El periodo de seguimiento fue de 3,1 años.

La exposición a valsartán potencialmente contaminado con NDMA no se asoció con un mayor riesgo de diagnóstico de cáncer en comparación con valsartán no contaminado (HR ajustado 1,00; IC del 95%: 0,98 a 1,02). Los resultados fueron similares después de ajustar por edad y sexo (HR 1,01; IC del 95%: 0,99 a 1,03). No pareció haber un vínculo entre el uso a largo plazo de valsartán (uso > 27 meses durante los primeros 3

años del estudio) y el riesgo de cáncer (HR 0,96; IC del 95%: 0,89 a 1,04), y no se detectó ningún efecto dependiente de la dosis.

Al hacer un análisis por tipo de cáncer, se encontró una asociación entre valsartán potencialmente contaminado con NDMA y cáncer de hígado (HR ajustado 1,16; IC del 95%: 1,03 a 1,31; p = 0,017). Hubo 736 casos de cáncer de hígado en 385.167 (0,19%) personas en el grupo alguna vez expuesto y 444 casos en 354.628 (0,13%) personas en el grupo nunca expuesto. Esta asociación persistió independientemente de la edad, el sexo y el ajuste por hepatitis y otras enfermedades hepáticas. Después de hacer los ajustes, esto equivale a un aumento en la tasa de incidencia de cáncer de hígado entre las personas mayores de 40 años en Alemania de 34,6 a 39,1 por 100 000 personas-año. No hubo relación entre la dosis de valsartán contaminado y la incidencia de cáncer de hígado.

#### Referencias

1. Gomm W, Röthlein C, Schlüssel K, Brückner G, Schröder H, Hess S, Frötschl R, Broich K, Haenisch B. N-Nitrosodimethylamine-Contaminated Valsartan and the Risk of Cancer—A Longitudinal Cohort Study Based on German Health Insurance Data. *Dtsch Arztebl Int.* 2021 May 28;118(Forthcoming):arztebl.m2021.0129. doi: 10.3238/arztebl.m2021.0129. Epub ahead of print. PMID: 33632389.
2. Cancer risk from nitrosamine-contaminated valsartan. *DTB*,2021;59(10)

### Según un estudio, los suplementos dietéticos causan lesiones hepáticas graves a los australianos, algunos requieren trasplantes (*Dietary supplements causing severe liver injuries in Australians, with some requiring transplants, study shows*)

Melissa Davey

*The Guardian*, 25 de julio de 2021

<https://www.theguardian.com/australia-news/2021/jul/26/dietary-supplements-causing-severe-liver-injuries-in-australians-with-some-requiring-transplants-study-shows>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2021; 24(4)

**Tags: complemento dietético, insuficiencia hepática, paracetamol, acetaminofen, herbolaria**

Según algunos investigadores, están aumentando los informes de daños por consumo de productos que afirman promover el crecimiento muscular o la pérdida de peso, y hay que hacer una supervisión más rigurosa.

La cantidad de pacientes que ingresan en el hospital con lesiones hepáticas graves causadas por el consumo de suplementos dietéticos y hierbas que afirman promover el crecimiento muscular o la pérdida de peso está aumentando, y algunas personas sufren daños tan graves que requieren un trasplante de hígado.

Un estudio dirigido por la Dra. Emily Nash del hospital Royal Prince Alfred examinó las historias clínicas hospitalarias de 184 adultos ingresados en el Centro de Hepatología y Gastroenterología AW Morrow con lesión hepática inducida por fármacos entre 2009 y 2020. La Dra. Nash y sus coautores encontraron que los casos de lesión hepática vinculados a los suplementos dietéticos y productos a base de hierbas se incrementó de dos de cada 13 pacientes (15%) durante 2009-11 a 9 de cada 19 pacientes (47%) durante 2018-20.

Las lesiones hepáticas por consumo de paracetamol, un medicamento de uso habitual para tratar la fiebre y el dolor, y antibióticos son frecuentes, y durante el período de estudio los autores encontraron 115 pacientes con lesión hepática inducida por fármacos que estaban relacionados con el paracetamol. De los 69 con lesión hepática no atribuible al paracetamol, 19 casos involucraron antibióticos, 15 suplementos herbales y dietéticos, y el resto involucraron a medicamentos contra la tuberculosis u oncológicos.

El estudio, publicado en el *Medical Journal of Australia* encontró que la supervivencia sin trasplante fue peor para los que sufrieron una lesión hepática que no estaba relacionada con el paracetamol. El Dr. Ken Liu, hepatólogo especialista en trasplantes y coautor del artículo, dijo que se sintió obligado a realizar el estudio porque notaba que había aumentado el número de pacientes con lesiones hepáticas por medicamentos que no suelen estar asociados al daño hepático.

"Estaba empezando a ver lesiones en pacientes ingresados con lesión hepática después de que los hombres usaran suplementos para promover el desarrollo muscular, o las mujeres consumieran suplementos para bajar de peso", dijo. "Simplemente decidí que sería mejor hacer un estudio para ver si mi presentimiento de que habían aumentado las lesiones por el consumo de estas sustancias era cierto".

Liu y sus colegas dijeron que había que hacer una supervisión regulatoria más rigurosa de los suplementos y otras terapias alternativas y naturales. Los autores también notaron que casi la mitad de los pacientes con lesión hepática grave inducida por suplementos tenían antecedentes étnicos no europeos. Liu dijo que había que hacer educación comunitaria culturalmente más apropiada sobre los riesgos de los suplementos.

El Dr. Ken Harvey, médico de salud pública y presidente de Friends of Science in Medicine, dijo que era importante tener en cuenta que el estudio de Liu solo examinó los casos más graves de daño hepático inducido por suplementos y que la tasa real de daño probablemente es mucho mayor.

En 2018, el regulador de medicamentos, la Administración de Productos Terapéuticos (TGA), presentó la Determinación de Productos Terapéuticos (Indicaciones Permisibles). A partir de ahí, los fabricantes de medicamentos complementarios ya no podían elaborar su propia lista de beneficios asociados con sus productos, conocidos como "indicaciones", sino que tenían que elegir de una lista aprobada por la TGA.

"Sin embargo, a la industria de la terapia natural y complementaria se le permitió crear su lista", dijo Harvey. "Esto permitió que el 86% de las 1.021 indicaciones permitidas se justificaran por evidencia 'tradicional' en lugar de 'científica'. Con esto se eliminó la necesidad de que los medicamentos complementarios tuvieran una base de evidencia científica. No nos debe sorprender que haya aumentado el número de medicamentos enumerados que afirman ser de uso tradicional y que contienen ingredientes a base de hierbas".

La TGA no hace una evaluación previa a su comercialización, dijo Harvey, y la limitada vigilancia posterior a la

comercialización muestra un alto nivel de incumplimiento regulatorio.

"Además, como señalan los autores del artículo de MJA, los suplementos dietéticos y herbales comprados en línea en el extranjero evaden cualquier supervisión regulatoria australiana", dijo Harvey.

"Un producto de bajo riesgo no significa que no acarree riesgo. La TGA debe llevar a cabo una mayor vigilancia posterior a la comercialización de los productos enumerados, especialmente los medicamentos tradicionales chinos y ayurvédicos que se han asociado con eventos adversos, contaminación y adulteración. También debe dar a conocer sus hallazgos".

El Royal Australian College of General Practitioners, Choice, Friends of Science in Medicine y otros han pedido que se incluya una declaración educativa en el envase y en los materiales promocionales de los medicamentos que hacen afirmaciones en base a creencias tradicionales, que diga, por ejemplo: "Este producto se basa en creencias tradicionales y no en evidencia científica moderna".

"La industria y la TGA se opusieron a esto", dijo Harvey. "Pero sigue siendo necesario".

Este artículo fue enmendado el 28 de julio de 2021. Una versión anterior informó que el estudio encontró casos de daño hepático relacionados con suplementos dietéticos y herbales que aumentaron de "dos de cada 11 pacientes (15%) durante 2009-11, a 10 de cada 19 pacientes (47%) durante 2018-20". Estas cifras se tomaron de una investigación, que se ha corregido; el aumento fue de dos de 13 a nueve de 19 pacientes, según los porcentajes declarados.

### **Cambios menstruales tras recibir la vacuna contra covid-19 (*Menstrual changes after covid-19 vaccination*)**

*BMJ* 2021; 374:n2211

doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n2211>

<https://www.bmj.com/content/374/bmj.n2211>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2021; 24(4)

**Tags: vacuna VPH, pandemia, trastorno menstrual, ARNm, SARS-CoV-2, problema menstrual, menstruación**

El vínculo es plausible y se debe investigar

Entre los efectos secundarios frecuentes de las vacunas Covid-19 que enumera la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA) del Reino Unido figuran el dolor en el brazo, fiebre, fatiga y mialgia [1]. No se mencionan los cambios en los períodos y el sangrado vaginal inesperado, pero ha habido un aumento en el número de mujeres que acuden a los médicos de atención primaria y los especialistas en salud reproductiva porque han experimentado estos eventos poco después de recibir la vacuna. Hasta el 2 de septiembre de 2021, se habían realizado más de 30.000 informes de estos eventos a través del sistema de monitoreo que usa la MHRA, las tarjetas amarillas para informar las reacciones adversas a medicamentos, e implicaban a todas las vacunas covid-19 que se ofrecen actualmente [1].

La mayoría de las personas que informan un cambio en su período después de recibir la vacuna recuperan la normalidad en el siguiente ciclo y, lo que es más importante, no hay evidencia de que la vacuna Covid-19 afecte negativamente la fertilidad. En los ensayos clínicos, los embarazos no deseados ocurrieron a tasas similares en los grupos vacunados y no vacunados [2]. En las clínicas de reproducción asistida, las medidas de fertilidad y las tasas de embarazo son similares entre las pacientes vacunadas y las no vacunadas [3-6].

La MHRA afirma que la evaluación de los informes de tarjetas amarillas no respalda la existencia de un vínculo entre los cambios en los períodos menstruales y las vacunas covid-19, ya que el número de informes es bajo en relación tanto con el número de personas vacunadas como a la prevalencia de los trastornos menstruales en general [7]. Sin embargo, la forma en que se recopilan los datos de las tarjetas amarillas dificulta llegar a conclusiones firmes. Se requieren mejores estrategias que comparen las tasas de variación menstrual entre las poblaciones vacunadas y las no vacunadas, y los Institutos Nacionales de

Salud de EE UU han puesto a disposición US\$1,67 millones (£1,2 millones; €1,4 millones) para impulsar esta importante investigación [8].

Se han informado cambios menstruales después de las vacunas Covid-19 vectorizadas con mRNA y con adenovirus [1], lo que sugiere que, si hay una conexión, es probable que sea el resultado de la respuesta inmune a la vacuna en lugar de una reacción a un componente específico de la vacuna. La vacunación contra el virus del papiloma humano (VPH) también se ha asociado con cambios menstruales [9]. De hecho, el ciclo menstrual puede verse afectado por la activación inmunitaria en respuesta a diversos estímulos, incluyendo la infección viral. En un estudio de mujeres que menstrúan, alrededor de una cuarta parte de las infectadas con SARS-CoV-2 experimentaron trastornos menstruales [10].

Los mecanismos biológicamente plausibles que relacionan la estimulación inmunológica con los cambios menstruales incluyen influencias inmunológicas sobre las hormonas que impulsan el ciclo menstrual [11] o efectos mediados por células inmunes en el revestimiento del útero, que están involucradas en la acumulación y degradación cíclica de este tejido [12]. Las investigaciones que exploren una posible asociación entre las vacunas covid-19 y los cambios menstruales también pueden ayudar a comprender el mecanismo.

Aunque los cambios en el ciclo menstrual después de la vacunación que se han notificado son de corta duración, sigue siendo importante investigar esta posible reacción adversa para asegurar el éxito general del programa de vacunación. Las dudas sobre las vacunas entre las mujeres jóvenes se deben en gran medida a afirmaciones falsas de que las vacunas Covid-19 podrían perjudicar sus posibilidades de futuros embarazos [13]. Es probable que no investigar a fondo los informes de cambios menstruales tras la vacunación alimente estos temores. Si se confirma un vínculo entre la vacunación y los cambios menstruales, esta información servirá para que las mujeres sepan que pueden tener ciclos alterados. La información clara y confiable es particularmente importante para quienes confían en poder predecir sus ciclos menstruales para lograr o evitar un embarazo.

Todavía estamos esperando pruebas definitivas, pero mientras tanto, ¿cómo deberían los médicos aconsejar a quienes han experimentado estos efectos? Inicialmente, se les debe alentar a informar cualquier cambio en los períodos, o si experimentan sangrado vaginal inesperado a través del esquema de tarjeta amarilla de la MHRA. Esto proporcionará datos más completos para facilitar la investigación de cualquier vínculo y señalar a los pacientes que sus preocupaciones sobre la seguridad de las vacunas se toman en serio, lo que generará confianza. En términos de manejo, el Royal College of Obstetricians and Gynecologists y la MHRA recomiendan que cualquier persona que informe un cambio en los períodos, que persista durante varios ciclos, o un nuevo sangrado vaginal después de la menopausia, se debe manejar de acuerdo con las pautas clínicas habituales para estos problemas [7,14].

Una lección importante es que, en futuras investigaciones, estudiar los efectos de las intervenciones médicas sobre la menstruación no deberían ser algo de última hora. Los ensayos

clínicos ofrecen un escenario ideal para diferenciar entre los cambios menstruales causados por las intervenciones y los que ocurrirían de todos modos, pero es poco probable que los participantes informen cambios en los períodos a menos que se les pregunte específicamente. Se debe solicitar activamente información sobre los ciclos menstruales y otros sangrados vaginales en los futuros ensayos clínicos, incluyendo en los ensayos de las vacunas Covid-19.

## Notas

**Conflicto de intereses:** El BMJ considera que no existen vínculos financieros descalificadores con empresas comerciales. El autor declara los siguientes otros intereses: ha recibido fondos para investigación de Wellcome Trust y la organización benéfica de investigación Borne; pagos para actuar como examinador externo para la Universidad de Cambridge y la Universidad de Leeds; y ha recibido regalías por su contribución a la 9ª edición de Inmunología (Elsevier). Puede leer más detalles de la política de BMJ sobre intereses financieros en este enlace.

<https://www.bmj.com/sites/default/files/attachments/resources/2016/03/16-current-bmj-education-coi-form.pdf>.

## Referencias

1. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Coronavirus vaccine—weekly summary of yellow card reporting. 2021. <https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting#annex-1-vaccine-analysis-print>
2. Male V. Are covid-19 vaccines safe in pregnancy? *Nat Rev Immunol* 2021;21:200-1. doi:10.1038/s41577-021-00525-y pmid:33658707CrossRefPubMedGoogle Scholar
3. Morris RS. SARS-CoV-2 spike protein seropositivity from vaccination or infection does not cause sterility. *F S Rep* 2021. doi:10.1016/j.xfre.2021.05.010. pmid:34095871CrossRefPubMedGoogle Scholar
4. Orvieto R, Noach-Hirsh M, Segev-Zahav A, Haas J, Nahum R, Aizer A. Does mRNA SARS-CoV-2 vaccine influence patients' performance during IVF-ET cycle? *Reprod Biol Endocrinol* 2021;19:69. doi:10.1186/s12958-021-00757-6 pmid:33985514CrossRefPubMedGoogle Scholar
5. Bentov Y, Beharier O, Moav-Zafir A, et al. Ovarian follicular function is not altered by SARS-Cov-2 infection or BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccination. *medRxiv* 2021:2021.04.09.21255195. [Preprint.] doi:10.1101/2021.04.09.21255195Abstract/FREE Full TextGoogle Scholar
6. Safrai M, Rottenstreich A, Herzberg S, Imbar T, Reubinoff B, Ben-Meir A. Stopping the misinformation: BNT162b2 COVID-19 vaccine has no negative effect on women's fertility. *medRxiv* 2021:2021.05.30.21258079 [Preprint.] doi:10.1101/2021.05.30.21258079Abstract/FREE Full TextGoogle Scholar
7. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. COVID-19 vaccines: updates for August 2021. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/covid-19-vaccines-updates-for-august-2021>
8. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. Item of interest: NIH funds studies to assess potential effects of COVID-19 vaccination on menstruation. 2021. <https://www.nichd.nih.gov/newsroom/news/083021-COVID-19-vaccination-menstruation>
9. Suzuki S, Hosono A. No association between HPV vaccine and reported post-vaccination symptoms in Japanese young women: Results of the Nagoya study. *Papillomavirus Res* 2018;5:96-103. doi:10.1016/j.pvr.2018.02.002 pmid:29481964CrossRefPubMedGoogle Scholar
10. Li K, Chen G, Hou H, et al. Analysis of sex hormones and menstruation in COVID-19 women of child-bearing age. *Reprod*

- Biomed Online2021;42:260-7. doi:10.1016/j.rbmo.2020.09.020  
pmid:33288478CrossRefPubMedGoogle Scholar
11. Karagiannis A, Harsoulis F. Gonadal dysfunction in systemic diseases. *Eur J Endocrinol*2005;152:501-13. doi:10.1530/eje.1.01886  
pmid:15817904Abstract/FREE Full TextGoogle Scholar
12. Monin L, Whettlock EM, Male V. Immune responses in the human female reproductive tract. *Immunology*2020;160:106-15. doi:10.1111/imm.13136  
pmid:31630394CrossRefPubMedGoogle Scholar
13. Speed B. Young women are the unlikely new face of covid-19 vaccine resistance. *i News* 2021 Jan 6. <https://inews.co.uk/news/health/coronavirus-latest-experts-debunk-vaccine-fertility-myths-women-819783>
14. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. RCOG responds to reports that COVID-19 vaccine affects periods. 2021. <https://www.rcog.org.uk/en/news/rcog-responds-to-reports-that-covid-19-vaccine-affects-periods/>

## Otros Temas de Farmacovigilancia

### Detección de errores de medicación mediante un programa de seguimiento y minimización en pacientes ambulatorios de Colombia, 2018-2019

Machado-Duque ME, Machado-Alba JE, Gaviria-Mendoza A, et al  
*Biomédica*, 2021; 41[1] DOI: <https://doi.org/10.7705/biomedica.5544>

#### Resumen

**Introducción.** El uso de medicamentos puede conllevar errores de medicación que desemboquen en la hospitalización del paciente, el aumento de los costos relacionados con la atención e, incluso, la muerte.

**Objetivos.** Determinar la prevalencia de errores de medicación notificados en un sistema de información de farmacovigilancia en Colombia entre el 2018 y el 2019.

**Materiales y métodos.** Se hizo un estudio observacional a partir del registro de errores de medicación de un sistema de farmacovigilancia que cubre a 8,5 millones de pacientes ambulatorios afiliados al sistema de salud de Colombia. Los errores se categorizaron en ocho grupos de la A (situaciones potenciales de error) hasta la I (error que pudo llevar a la muerte). Se hizo el análisis descriptivo y se estableció la prevalencia de los errores de medicación.

**Resultados.** Durante los años 2018 y 2019, se reportaron 29.538 errores de medicación en pacientes ambulatorios, con una

prevalencia general de 1,93 por cada 10.000 medicamentos dispensados. En el 0,02 % (n=6) de los casos, se presentaron errores que llegaron a afectar a los pacientes y causaron daño (tipos E, F e I). La mayoría de los errores se asoció con la dispensación (n=20.636; 69,9 %) y la posible causa más común fue la falta de concentración en el momento de dispensar los medicamentos (n=9.185; 31,1 %). Los grupos farmacológicos más implicados en errores de medicación fueron los antidiabéticos (8,0 %), los inhibidores del sistema renina-angiotensina (7,6 %) y los analgésicos (6,0 %).

**Conclusiones.** Los errores de medicación son relativamente poco frecuentes y con mayor frecuencia se catalogan como circunstancias o eventos capaces de generar un error de tipo A. Muy pocas veces, pueden causarle daño al paciente, incluso, hasta la muerte.

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