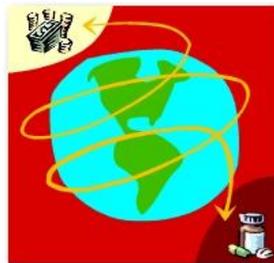


# **Boletín Fármacos: *Farmacovigilancia***

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

Publicado por  
*Salud y Fármacos*



**Volumen 23, número 3, agosto 2020**



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

### **Editores**

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

### **Asesores en Farmacología**

Rogelio A. Fernández Argüelles, México  
Mariano Madurga, España

### **Asesor de Farmacia**

Emilio Pol Yanguas

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

Juan Gervás, España

### **Corresponsales**

Rafaela Sierra, Centro América  
Steven Orozco Arcila, Colombia  
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 Gelnciff Dr Austin Tx 78704, EE.UU. Teléfono: (202) 9999079

## Índice

*Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2020; 23 (3)*

---

<b>Investigaciones</b>	
Seguridad de los psicofármacos en niños y adolescentes con trastornos psiquiátricos Rosa Provencio-Arranz, Francisco Martínez-Granados, Emilio Pol-Yanguas	1
Asociación entre el uso de inhibidores de la bomba de protones y el riesgo de fractura en niños Wang YH, Wintzell V; Ludvigsson JF et al	2
Daños graves por el uso largo plazo de IBPs en adultos mayores Therapeutics Initiative 2020: 125	3
Lesión hepática por medicamentos Worst Pills Best Pills Newsletter, mayo de 2020	5
Interacciones medicamentosas graves con la claritromicina, un antibiótico Worst Pills Best Pills Newsletter, mayo 2020	7
Alto riesgo trombótico y anticuerpos antifosfolípidos: evitar los anticoagulantes orales directos Revue Prescrire 2019; 39 (432): 736-7	9
Parche de norelgestromina-etinilestradiol (Xulane): una opción insegura para controlar la natalidad Worst Pills Best Pills Newsletter, mayo de 2020	10
Los medicamentos nuevos y los de uso crónico que podrían ser inapropiados y se continúan después del alta hospitalaria se asocian con un mayor riesgo de eventos adversos Weir DL, Lee TC, McDonald EG et al	12
Asociación entre el uso de medicamentos y el penfigoide ampolloso. Una revisión sistemática y metaanálisis Sian-De L, Chen WT, Chi CC	13
Uso prenatal de antidepresivos y riesgo de eventos adversos neonatales Bandoli G, Chambers CD, Wells A, Palmsten K	13
Alertas de cardiotoxicidad por el tratamiento del cáncer de mama con trastuzumab, 4 años de seguimiento Santos DA et al.	16

---

<b>Solicitud y Retiros del Mercado</b>	
Acetato de Ulipristal. Se suspende la licencia de Esmya	16
Olaratumab: retirado el permiso de comercialización concedido erróneamente Revue Prescrire 2019; 39(434):943-944	17
Ranitidina. La FDA solicita el retiro del mercado de todos los productos hechos a base de ranitidina (Zantac)	18

---

<b>Solicitudes y Cambios al Etiquetado/Ficha Técnica</b>	
Beovu. Novartis confirma con una nueva advertencia que los efectos colaterales de los medicamentos oculares son reales	19
La hidroxicloroquina ya no está aprobada, ni siquiera un poquito, para el COVID-19: no ha mostrado ningún beneficio en estudio tras estudio, y la FDA ya ha tenido suficiente.	20
La FDA debe advertir a los pacientes y a los médicos sobre las complicaciones potencialmente mortales de los medicamentos de uso frecuente para tratar la diabetes. Se han producido daños graves por no reconocer adecuadamente los riesgos para los pacientes con diabetes tipo 1	20

---

<b>Reacciones Adversas e Interacciones</b>	
Cloroquina/Hidroxicloroquina: precauciones y vigilancia de posibles reacciones adversas en pacientes con COVID-19	21
Impacto grave y potencialmente letal de la hidroxicloroquina y la azitromicina	22
Psoriasis inducida por fármacos Revue Prescrire 2018; 39 (432):745-749	23

---

<b>Precauciones</b>	
Las benzodiazepinas y algunos medicamentos para la ansiedad y el insomnio aumentan el riesgo de embarazo ectópico	24
Esteroides. Los esteroides en útero se asocian a trastornos mentales infantiles: estos hallazgos ayudan a informar las opciones terapéuticas que tiene la madre durante el embarazo	25
La hidroxicloroquina, un posible tratamiento para Covid-19 podría ser tóxica para la retina	26
Pronóstico de seguridad de Remdesivir: Vigile el hígado, los riñones: los datos siguen siendo escasos, pero están surgiendo algunos riesgos	27

---

---

**Otros temas de farmacovigilancia**

---

Con ensayos clínicos más pequeños, la detección de eventos adversos poco frecuentes puede depender de los médicos	29
El problema que genera la FDA al aprobar un medicamento velozmente	29
La pandemia de COVID aumenta las posibilidades de que los otros medicamentos que Ud. tiene no le sirvan.	30

---

## Investigaciones

### Seguridad de los psicofármacos en niños y adolescentes con trastornos psiquiátricos

Rosa Provencio-Arranz, Francisco Martínez-Granados, Emilio Pol-Yanguas

Mayo 2020

En este estudio [1] se pretende establecer una síntesis global de la evidencia sobre la seguridad de cuatro grupos de psicofármacos (antidepresivos, antipsicóticos, medicamentos para el trastorno de hiperactividad/déficit de atención y estabilizadores del ánimo) cuando se administran a niños y adolescentes. Para ello dice realizar una meta-revisión de metaanálisis en red\*, metaanálisis clásicos, ensayos clínicos aleatorizados y estudios de cohortes. Se excluyen los estudios destinados a condiciones diferentes de los trastornos mentales y los que comparan población diagnosticada y medicada con población sana.

Dentro de cada categoría de psicofármacos establece subcategorías y dentro de estas ubica los diferentes principios activos a considerar. Por otra parte, establece un listado de 78 eventos adversos seleccionados a priori, que agrupa en 19 categorías, 16 en función del órgano o sistema afectado y 3 globales que son: discontinuación por cualquier efecto adverso, efectos adversos graves, y mortalidad.

Para establecer la seguridad de cada psicofármaco determina lo que llama “razón seguridad/cobertura” que viene a indicar el número de eventos adversos más frecuentes con el fármaco que con placebo (o ausencia de tratamiento) de forma estadísticamente significativa, sobre el número de eventos recogidos en la literatura para dicho fármaco. El análisis parece restringirse a aquellos medicamentos psicotrópicos sobre los cuales se han estudiado en la bibliografía al menos 20% (16) de los 78 eventos adversos predefinidos.

Encuentra qué entre los antidepresivos, escitalopram y fluoxetina tienen la más favorable “razón seguridad/cobertura”, le siguen en aceptabilidad vilazodona, paroxetina y sertralina, mientras que venlafaxina presentaría la seguridad más desfavorable. Entre los antipsicóticos lurasidona presentaría una mayor seguridad, seguida de asenapina, quetiapina, y ziprasidona, mientras que olanzapina presentaría la peor seguridad. Entre los medicamentos para tratamiento de la hiperactividad por déficit de atención figura con mejores datos de seguridad metilfenidato, mientras que la peor posición la ocupa guanfacina. Entre los estabilizadores del humor la mejor seguridad la ofrece litio y la peor, valproato. En el original se indica para cada familia de psicofármacos, los agentes más frecuentemente asociados con los diferentes efectos adversos. Los autores pretenden que estos resultados sean una guía para la elección de psicofármacos en la población infantojuvenil.

A nuestro juicio, ésta “razón seguridad/cobertura” carece de utilidad para la elección de un fármaco concreto. Mas útil es la información contenida en la tabla 1 (puede ver la tabla en inglés en el enlace que aparece en la referencia), en la que se sintetizan para cada fármaco o grupo de fármacos información sobre el riesgo de los diferentes eventos adversos y la fuente de información que puede ser consultada posteriormente.

Además, si bien la calidad de los metaanálisis convencionales y en red incluidos en la metarrevisión es razonablemente buena, la calidad de los ensayos incluidos en ambos es solo moderada. Un análisis bien realizado de datos de calidad moderada, solo pueden dar un resultado de calidad moderada. Además, los metaanálisis en red requieren del cumplimiento del “principio de transitoriedad” en las comparaciones incluidas, si A es mejor que B y B mejor que C, entonces A es mejor que C. Este principio se ha demostrado que no se produce en los ensayos clínicos con psicofármacos. Además, los psicofármacos suelen emplearse durante años en la práctica clínica, años en los que la interferencia farmacológica en el desarrollo físico y psicosocial del sujeto puede tener especial trascendencia para su futuro, sin embargo, ningún fármaco o grupo de fármacos ha sido estudiado en ensayos clínicos de al menos 6 meses de duración. Por otra parte, los estudios de cohortes que incluye son en general de mejor calidad y de mayor duración, pero no dejan de ser estudios observacionales, que carecen del poder de los estudios aleatorizados para eliminar sesgos en la comparación entre alternativas.

Lo que si evidencia esta “metarrevisión sistemática”, y es muy importante, es la falta de datos sobre la seguridad de estos fármacos usados por niños y adolescentes. Véase la figura 2 del original en el enlace de la referencia. De 44 antidepresivos, solo 18 poseían bibliografía que incluyera al menos el 20% de 78 eventos adversos seleccionados, siendo solo 31 el máximo de estos eventos estudiados para un agente dado. De 21 antipsicóticos, en 15 se habían estudiado al menos el 20% de los 78 eventos adversos, el agente antipsicótico que estudió mayor número de los eventos adversos seleccionados solo incluyó a 44 de estos. Los siete medicamentos para el trastorno de hiperactividad disponían de datos bibliográficos sobre al menos el 20% de los eventos estudiados, pero como máximo solo incluyeron 25 de los 78 tipos. Respecto a los estabilizadores del humor en 6 fármacos de los 8 incluidos se habían estudiado al menos el 20% de los 78 tipos de eventos adversos, el máximo de estos de eventos estudiados para un fármaco de esta categoría no paso de 20.

Por último, a lo largo de la metarrevisión se asume una eficacia razonable de los psicofármacos estudiados, lo que es una cuestión muy opinable. Como la eficacia no es analizada en el artículo que comentamos, no entraremos en ello, pero no debemos olvidar que la ausencia de farmacoterapia no es sinónimo de ausencia de terapia.

La pobreza de estudios sobre efectos adversos de los psicofármacos en la población infantojuvenil, es coherente con la pobreza y mala calidad en general del estudio de los efectos adversos de los psicofármacos y con la deficiencia de ensayos clínicos en la población infantojuvenil.

\*Nota de Salud y Fármacos: Un metaanálisis en red (network meta-analysis) es aquel que permite establecer comparaciones

indirectas utilizando la información de estudios que incluyen un comparador común.

#### Referencia

I Solmi M, Fornaro M, Ostinelli EG, Zangani C, Croatto G, Monaco F, Krinitzki D, Fusar-Poli P, Corell C U. Safety of 80 antidepressants, antipsychotics, anti-attention-deficit/hyperactivity medications and mood stabilizers in children and adolescents with psychiatric

disorders: a large scale systematic meta-review of 78 adverse effect. World Psychiatry 2020; 19:214-32. Accesible en [https://3ba346de-fde6-473f-b1da-536498661f9c.filesusr.com/ugd/e172f3\\_5080b243ffb2488997af4a6d782616c6.pdf](https://3ba346de-fde6-473f-b1da-536498661f9c.filesusr.com/ugd/e172f3_5080b243ffb2488997af4a6d782616c6.pdf) (ver pg 214 y sig)

Etiquetas: piscofármacos, TDAH, depresión, pediatría, adolescentes

### Asociación entre el uso de inhibidores de la bomba de protones y el riesgo de fractura en niños

(Association between proton pump inhibitor use and risk of fracture in children)

Wang YH, Wintzell V; Ludvigsson JF et al

JAMA Pediatr. 16 de marzo de 2020. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.0007

Traducido por Salud y Fármacos

#### Puntos clave

**Pregunta.** El uso pediátrico de inhibidores de la bomba de protones (IBP) ¿se asocia con un mayor riesgo de fractura en los niños?

**Hallazgos.** Esta cohorte pediátrica comparó 115.933 pacientes que iniciaron el uso de IBP con 115.933 individuos de características parecidas que no los utilizaron, y encontraron que el uso de IBP se asoció con un aumento en el riesgo de fractura del 11%, una diferencia significativa.

**Significado.** Estos datos sugieren que el uso de IBP se asocia a un pequeño aumento del riesgo de fractura en los niños. Estos hallazgos aportan información de seguridad cuando estos medicamentos se prescriben a pacientes pediátricos.

#### Resumen

**Importancia.** El uso de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) por la población adulta se ha asociado a un mayor riesgo de fractura. A pesar de que los IBP también se prescriben a los niños, hay poca evidencia sobre cómo este problema de seguridad afecta a los pacientes pediátricos.

**Objetivo.** Evaluar la asociación entre el uso pediátrico de IBP y el riesgo de fractura en niños.

**Diseño.** Este estudio de cohorte basado en un registro nacional de Suecia incluyó datos desde julio de 2006 hasta diciembre de 2016. Los niños menores de 18 años que iniciaron tratamiento con IBP se aparearon con otros niños de la misma edad y puntuación de propensión que no iniciaron el uso de IBP.

**Exposición.** Inicio del uso de IBP.

**Principales medidas de impacto y resultados.** Tras un seguimiento de hasta 5 años se utilizó la regresión de Cox para estimar las razones de riesgo (HR) de una primera fractura de cualquier tipo y de 5 subtipos de fractura. Para abordar los posibles factores de confusión residual, se realizó un análisis de

alta dimensión del apareamiento por el puntaje de propensión y una comparación directa con el uso de inhibidores del receptor H2 de la histamina.

**Resultados.** Se incluyó a un total de 115.933 pares de niños. Durante una media de 2,2 años de seguimiento (desviación estándar [DE] 1,6), ocurrieron 5.354 fracturas de cualquier tipo entre los que iniciaron IBP y 4.568 entre los que no lo hicieron, (20,2 eventos por 1000 años-persona frente a 18,3; razón de riesgo [HR], 1,11 [IC 95%, 1,06-1,15]). El uso de IBP se asoció con un mayor riesgo de fractura de extremidades superiores (HR, 1,08 [IC 95%, 1,03-1,13]), fracturas de extremidades inferiores (HR, 1,19 [IC 95%, 1,10-1,29]) y otras fracturas (HR, 1,51 [IC 95%, 1,16-1,97]) pero no afectó la incidencia de fracturas de cabeza (HR, 0,93 [IC 95%, 0,76-1,13]) ni de fracturas de columna (HR, 1,31 [IC 95%, 0,95-1,81]). Los HR para fracturas según la duración acumulada del uso de IBP fueron 1,08 (IC 95%, 1,03-1,13) durante 30 días o menos, 1,14 (IC 95%, 1,09-1,20) durante 31 a 364 días, y 1,34 (IC 95%, 1,13-1,58) durante 365 días o más. Esta asociación se mantuvo de forma consistente en la mayoría de los análisis de sensibilidad, incluyendo al hacer el análisis de alta dimensión del apareamiento por puntaje de propensión (HR, 1,10 [IC 95%, 1,06-1,15]), aunque el análisis de IBP vs antagonistas del receptor H 2 de la histamina no alcanzó significación estadística (HR, 1,06 [IC 95%, 0,97-1,15]).

**Conclusiones y relevancia.** En esta gran cohorte pediátrica, el uso de IBP se asoció con un riesgo pequeño pero significativo de fractura. Al sopesar los beneficios y riesgos del tratamiento pediátrico con IBP se debe tener en cuenta el riesgo de fractura.

**Divulgación de los conflictos de interés:** el Dr. Svanström ha recibido honorarios de consultoría de Celgene y es empleado de IQVIA, pero esto no afecta al trabajo presentado. El Dr. Ludvigsson coordina, en nombre del Registro Sueco de Enfermedad Inflamatoria Intestinal (SWIBREG), un estudio que recibió fondos de Janssen Corporation. Los otros autores declaran no tener conflictos de interés.

Etiquetas: inhibidores bomba de protones, pediatría, fracturas, antiácidos

**Daños graves por el uso largo plazo de IBPs en adultos mayores***(Serious harms with long-term PPI use in older adults)*

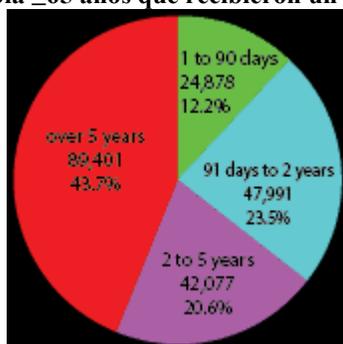
Therapeutics Initiative 2020: 125

<https://www.ti.ubc.ca/2020/06/26/126-serious-harms-with-long-term-ppi-use-in-older-adults/>

Los inhibidores de la bomba de protones (IBPs) se comercializaron en 1988. La agencia canadiense de salud (*Health Canada*), junto con distintos grupos profesionales y académicos han estado de acuerdo en que estos fármacos deberían prescribirse a la dosis mínima eficaz y durante el menor tiempo posible para la enfermedad indicada. Sin embargo, el uso de IBPs crece de forma continua. Entre 2000 y 2018, la población de British Columbia creció un 20%, mientras que el uso de IBPs se incrementó en un 257%. En 2018, 442.559 habitantes de British Columbia (9% de la población) recibió al menos una prescripción de un IBP [1].

**Uso de largo plazo de IBPs en adultos mayores**

Evaluamos el uso de IBPs entre 2008 y 2018 entre personas de 65 años o más que recibieron una prescripción de IBPs en British Columbia durante 2018. Entre los habitantes de British Columbia de mayor edad, el 64% habían recibido una cantidad acumulada de fármaco correspondiente a más de dos años de tratamiento y, un 44%, a más de cinco años. Solo el 12% recibieron IBPs durante 90 días o menos. Sin embargo, la duración del tratamiento recomendada es de 4-8 semanas para las indicaciones habituales, incluyendo la esofagitis por reflujo y las úlceras duodenales y gástricas.

**Exposición acumulada a IBPs 2008-2018 entre residentes de British Columbia ≤65 años que recibieron un IBP en 2018.**

N= 204.347 (22% población de BC ≤65 años). Exposición según datos de PharmaNet entre 01/01/2008 y 31/12/2018

Desde 2009, la agencia canadiense de salud (*Health Canada*) y otros organismos reguladores, han notificado una serie de interacciones farmacológicas y efectos adversos asociados al uso de IBPs, que van desde la hipomagnesemia con hipocalcemia e hipocalcemia, hasta la diarrea asociada a *C. difficile* o fracturas. Muchas sociedades profesionales y boletines independientes de medicamentos recomiendan reducir la exposición a IBPs y facilitar herramientas para la deprescripción [2-5], aunque se excluyan ciertas enfermedades como el esófago de Barrett, la esofagitis grave, o la úlcera hemorrágica previa. Este artículo no aborda estas enfermedades.

Todavía estamos lejos de alcanzar un impacto relevante en la reducción del uso de IBPs a largo plazo en las indicaciones habituales. ¿La evidencia sobre los daños asociados a estos fármacos es suficiente como para que se intensifiquen los

esfuerzos para reducir el número de prescripciones nuevas y deprescribir IBPs en pacientes que los toman a largo plazo?

**Mortalidad total - ¿datos discordantes o convergentes?**

Sigue existiendo una cierta controversia sobre la interpretación de la evidencia obtenida a partir de ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) y de los estudios epidemiológicos. Tras aplicar nuestra jerarquía habitual de variables clínicas, identificamos tres estudios recientes (cada uno de ellos con una metodología diferente) que proporcionaron evidencia sobre la mortalidad total tras la exposición a IBPs con un seguimiento de hasta diez años (Cuadro 1).

El ensayo clínico aleatorizado COMPASS (*Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulant Strategies*), aleatorizó 17.598 pacientes con aterosclerosis estable (pero sin indicación de uso de IBPs) a pantoprazol 40 mg/d o placebo [6]. Los pacientes también tomaban rivaroxabán y/o AAS.

El ensayo COMPASS dio seguimiento durante una mediana de tres años a individuos cuya exposición media a pantoprazol fue inferior a tres años. La mortalidad total fue similar en ambos brazos en estudio, aunque los resultados fueron más favorables en el grupo placebo, en números absolutos y según el Hazard Ratio. El grupo placebo también obtuvo mejores resultados numéricos en la mayor parte de las variables de seguridad no fatales. El pantoprazol aumentó las infecciones entéricas (mayormente por *C. difficile*), con un Odds Ratio de 1,33 (1,01-1,75) y un incremento absoluto del riesgo del 0,4%. Los autores reconocen que la baja tasa de eventos observados en algunas de las variables limita su capacidad de “excluir un incremento moderado del riesgo” del pantoprazol.

A modo de contraste, un estudio de cohortes del US Veterans Affairs (VA) que evaluó a 214.467 personas, y una revisión sistemática y metaanálisis (RS/MA) que incluyó un total de 22.427 individuos, encontraron un aumento de la mortalidad total en el grupo en tratamiento con IBPs a largo plazo [7,8].

El estudio de cohortes EE UU VA siguió a los pacientes durante una mediana de 10 años. La exposición mediana a IBPs fue de 4,6 años, superior a la del ensayo COMPASS. El estudio US VA incluyó 12 veces más individuos que el ensayo COMPASS y utilizaron datos administrativos de la práctica habitual recogidos a nivel nacional. Los investigadores utilizaron la mejor metodología disponible, que incluía el uso de un comparador activo, definido como un antagonista de los receptores de histamina 2 (antiH<sub>2</sub>) para minimizar el riesgo de confusión residual.

La revisión sistemática/metaanálisis de los tres estudios observacionales que ofrecían datos de mortalidad se ve muy influenciada por los datos de un estudio retrospectivo danés publicado en 2011, que incluyó 19.925 pacientes en tratamiento con AAS tras un primer infarto de miocardio (IM) [9]. Los pacientes en tratamiento con IBPs experimentaron un aumento de

la mortalidad durante el primer año de seguimiento, HR 2,38 (2,12-2,67). El uso de antiH<sub>2</sub> no aumentó la mortalidad.

### Enfermedades crónicas e incremento de la susceptibilidad a la infección:

debemos distinguir los daños graves asociados al uso de IBPs a largo plazo de la intolerancia inicial o la hipersensibilidad. En la práctica clínica, se pueden confundir fácilmente con el debut temprano o con el deterioro de distintas enfermedades crónicas multifactoriales cuya prevalencia aumenta con la edad. Los estudios farmacoepidemiológicos que utilizan datos de la práctica clínica son una forma pragmática de detectar estos daños. Identificamos más de 100 revisiones sistemáticas publicadas durante los últimos cinco años sobre daños específicos asociados con el uso a largo plazo de IBPs [10]. El Cuadro 2 muestra la estimación del riesgo relativo para algunos de los daños más graves, pero menos reconocidos, tal como se muestran en las publicaciones originales.

**¿Por qué utilizar IBPs durante tanto tiempo?** Los resultados de los ECAs sobre los IBPs apoyan el tratamiento del reflujo gastroesofágico y las úlceras gastroduodenales durante 4-8 semanas. Los ECAs, incluyendo el ensayo COMPASS sobre eficacia en personas tratadas con fármacos antitrombóticos [15], no han demostrado todavía que el beneficio neto compense los daños ocasionados durante su uso a largo plazo en adultos mayores.

A pesar de que hay múltiples indicios de que ocasionan daños graves, el 88% de las personas mayores de 65 años que tomaron IBPs en British Columbia durante 2018 los usaron a largo plazo. Las asociaciones identificadas en estudios observacionales no son una prueba causal, pero la evidencia reiterada de los ECAs sobre eventos adversos graves y fatales se contradice con los estándares modernos en farmacovigilancia. Los estándares de evidencia esperables para confirmar la eficacia de los tratamientos no son adecuados para proteger a los pacientes de los daños potencialmente evitables.

**Cuadro 1. Mortalidad por cualquier causa durante el uso de IBPs a largo plazo (>3 meses)**

Estudio	Muertes n/N (%)	Asociación IC 95%, NNH
ECA COMPASS [6]: Pantoprazole 40mg/d vs. placebo. Mediana de seguimiento tres años.	IBP: 630/8791 (7,2%) Placebo: 614/8807 (7,0%)	Hazard Ratio 1,03 (0,92–1,15)
Estudio longitudinal de cohorte en el VA de EE UU [7]: Nuevos usuarios de IBP vs. antiH <sub>2</sub> . Mediana de seguimiento 10 years	IBP: 59.771/157.625 (37,9%) antiH <sub>2</sub> : 20.287/56.842 (35,7%)	Hazard Ratio 1,17 (1,10–1,24) 45.20 exceso de muertes /1.000 (28,20–61,40)
Revisión Sistemática/Meta-análisis [8] de tres estudios observacionales que informan mortalidad	IBP: 765/4,775 (16%) No-IBP: 1,794/17,652 (10%)	Odds Ratio 1,68 (1,53–1,84)

**Cuadro 2. Estimadores recientes de la asociación entre la exposición a IBPs y daños graves.**

Daños	Riesgo relativo asociado a IBP (IC 95%)
Cardiovasculares (tratamiento a largo plazo) [11]	RR 2,33 (1,43 – 7,03)
Cáncer gástrico [12]	OR 2,10 (1,10 – 3,09)
Lesión renal aguda [13]	RR 1,61 (1,16 – 2,22)
Enfermedad renal crónica [14]	RR 1,32 (1,19 – 1,46)

### Conclusiones

- Los estudios observacionales han identificado señales de efectos adversos graves asociados a la exposición a IBPs a largo plazo, incluyendo un aumento del riesgo de muerte.
- Incluso los ECAs de gran tamaño pueden no detectarlos si la exposición o el seguimiento no son suficientemente largos. Los resultados del ensayo COMPASS no son coherentes con los hallazgos de los estudios observacionales contemporáneos.
- Los profesionales de la salud y los pacientes pueden revertir el incesante aumento de la exposición a IBPs a largo plazo revisando las indicaciones y reconsiderando sus daños y beneficios potenciales.

### Referencias

1. Therapeutics Initiative. *Trends in utilization of proton pump inhibitors in British Columbia*. Therapeutics Letter. 2019 (Feb-Mar);118:1-2. <https://ti.ubc.ca/letter118>
2. Anonymous. *Prescribing PPIs*. Drug & Therapeutics Bulletin 2017;55(10):117-120. DOI: 10.1136/DTB.2017.10.0541
3. La Revue Prescrire. *Proton pump inhibitors: increased mortality*. Prescrire International. 2019;28(200):13-14. <https://english.prescrire.org/en/81/168/55811/0/NewsDetails.aspx>
4. Choosing Wisely Canada. *Toolkit: Bye-Bye, PPI*. 2017. <https://choosingwiselycanada.org/perspective/ppi-toolkit/>
5. Farrell B, Pottie K, Thompson W, et al. *Deprescribing proton pump inhibitors: Evidence-based clinical practice guideline*. Canadian Family Physician. 2017;63(5):354-364. Medline: 28500192
6. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, et al. *Safety of Proton Pump Inhibitors Based on a Large, Multi-Year, Randomized Trial of Patients Receiving Rivaroxaban or Aspirin*. Gastroenterology. 2019;157(3):682-691.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.05.056
7. Xie Y, Bowe B, Yan Y, et al. *Estimates of all cause mortality and cause specific mortality associated with proton pump inhibitors among US veterans: cohort study*. BMJ. 2019;365:11580. DOI: 10.1136/bmj.11580
8. Shiraev TP, Bullen A. *Proton Pump Inhibitors and Cardiovascular Events: A Systematic Review*. Heart, Lung & Circulation. 2018;27(4):443-450. DOI: 10.1016/j.hlc.2017.10.020
9. Charlot M, Grove EL, Hansen PR, et al. *Proton pump inhibitor use*

- and risk of adverse cardiovascular events in aspirin treated patients with first time myocardial infarction: nationwide propensity score matched study. *BMJ* 2011;342:d2690. DOI: [10.1136/bmj.d2690](https://doi.org/10.1136/bmj.d2690)
10. Drug Assessment Working Group, Therapeutics Initiative. *Recent systematic reviews of specific harms associated with proton pump inhibitors*. Therapeutics Initiative, 2019. <https://ti.ubc.ca/PPI-Harms>
11. Sun S, Cui Z, Zhou M, et al. *Proton pump inhibitor monotherapy and the risk of cardiovascular events in patients with gastro-esophageal reflux disease: a meta-analysis*. *Neurogastroenterology & Motility*. 2017;29(2). DOI: [10.1111/nmo.12926](https://doi.org/10.1111/nmo.12926)
12. Wan QY, Wu XT, Li N, et al. *Long-term proton pump inhibitors use and risk of gastric cancer: a meta-analysis of 926 386 participants*. *Gut*. 2019;68(4):762-764. DOI: [10.1136/gutjnl-2018-316416](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316416)
13. Wu B, Shang W, Li Y, et al. *Association between proton pump inhibitors use and kidney diseases: A meta-analysis*. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2018;11(7):6465-6473. EMBASE: [20180549422](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30180549422/)
14. Hussain S, Singh A, Habib A, Najmi AK. *Proton pump inhibitors use and risk of chronic kidney disease: Evidence-based meta-analysis of observational studies*. *Clinical Epidemiology and Global Health*. 2019;7(1):46-52. DOI: [10.1016/j.cegh.2017.12.008](https://doi.org/10.1016/j.cegh.2017.12.008)
15. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J et al. *Pantoprazole to Prevent Gastrointestinal Events in Patients Receiving Rivaroxaban and/or Aspirin in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial*. *Gastroenterology* 2019;157(2):403-412.e5. DOI: [10.1053/j.gastro.2019.04.041](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.04.041)

Etiquetas: inhibidores bomba de protones, adultos, uso crónico, mortalidad, evento adverso

### Lesión hepática por medicamentos (Drug-Induced Liver Injury)

*Worst Pills Best Pills Newsletter*, mayo de 2020

Traducido por Salud y Fármacos

El hígado es un órgano grande y extremadamente importante que tiene muchas funciones, entre otras cosas filtra la sangre que entra desde el tracto digestivo antes de enviarla al resto del cuerpo, y procesa los nutrientes. También juega un papel crítico en la desintoxicación de productos químicos y el metabolismo (descomposición o modificación química) de los medicamentos, por lo que es muy susceptible a lesiones por ciertos fármacos.

Según un experto en el tema, "la lesión [hepática] inducida por medicamentos es la razón que más se menciona para retirar del mercado medicamentos aprobados, y hoy en día es responsable de más del 50% de los casos de insuficiencia hepática aguda en EE UU [1]. La insuficiencia hepática aguda es una afección potencialmente mortal caracterizada por un deterioro rápido de la función hepática.

Hay más de 1.000 medicamentos de venta con receta y de venta libre, así como ciertos suplementos a base de hierbas y suplementos dietéticos, que pueden producir lesión hepática, y la lista continúa creciendo [2, 3].

#### Sobre la lesión hepática inducida por fármacos

Muchas clases de medicamentos pueden inducir daño hepático inducido por medicamentos. Los medicamentos de uso frecuente que pueden causar daño hepático incluyen ciertos antibióticos, antidepresivos, antiepilépticos (medicamentos para el tratamiento de las convulsiones), medicamentos contra el cáncer y medicamentos para la presión arterial alta (consulte los ejemplos en la tabla a continuación). En particular, el riesgo de desarrollar enfermedad hepática inducida por fármacos es mayor en los pacientes que consumen más de uno de estos fármacos o que consumen alcohol u otras sustancias tóxicas para el hígado.

La lesión hepática inducida por medicamentos puede desarrollarse durante los días o años posteriores al inicio de un medicamento [5] y puede ocurrir de diferentes maneras [6]. En primer lugar, ciertos medicamentos a dosis altas, como el acetaminofeno (Tylenol) y la aspirina (aspirina Bayer, Durlaza, Vazalore), pueden causar daños hepáticos de manera predecible. Estos medicamentos son para todas las personas intrínsecamente tóxicos para las células del hígado, dañándolas rápidamente si se

sobredosifican, o si se usan en combinación con otros tóxicos para el hígado, como el alcohol.

En segundo lugar, otros medicamentos pueden causar una reacción alérgica o inflamatoria autoinmune en el hígado [7]. Para ciertos medicamentos, como la amiodarona (Pacerone), el medicamento para el ritmo cardíaco anormal, estas reacciones ocurren con mayor frecuencia con dosis más altas o con una mayor frecuencia de uso.

Finalmente, algunos medicamentos causan daño e insuficiencia hepática idiosincrásica (rara e impredecible). Cabe destacar que dicha lesión hepática inducida por fármacos puede ocurrir independientemente de la dosis y de la frecuencia de uso [8].

#### Factores de riesgo

Existen muchos factores de riesgo que pueden predisponer a las personas a una lesión hepática inducida por fármacos [9]. Los pacientes mayores tienen un mayor riesgo de desarrollar este efecto adverso, tanto por el uso de múltiples medicamentos de venta con receta como porque su capacidad para metabolizar o desintoxicar medicamentos suele estar disminuida. En contraste, las personas más jóvenes pueden tener un mayor riesgo de sufrir lesiones con el uso de ciertos medicamentos, como el ácido valproico (solo genérico) [10].

En general, el riesgo de desarrollar daño hepático es similar en los hombres y en las mujeres [11]. Sin embargo, el género puede ser un factor de riesgo con el uso de medicamentos específicos, como un mayor riesgo de lesión hepática entre las mujeres que toman diclofenaco (Cambia, Zipsor, Zorvolex), un antiinflamatorio.

Otros factores de riesgo incluyen antecedentes familiares de enfermedad hepática, la genética, el consumo de alcohol y la exposición concomitante a otras sustancias químicas tóxicas, como las exposiciones ocupacionales.

La presencia de ciertas afecciones hepáticas preexistentes también puede elevar el riesgo de toxicidad por medicamentos metabolizados por el hígado [12].

**Ejemplos de fármacos orales de uso frecuente que se asocian a lesiones hepáticas inducidas por fármacos [4]**

<b>Familia de medicamentos</b>	<b>Nombre genérico (Nombre de marca[s]†)</b>
Para los problemas de ritmo cardíaco	amiodarona (Pacerone)*
Analgésicos (para tartar el dolor)	acetaminofén/paracetamol (Tylenol)
Antibióticos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• amoxicilina y clavulanato (Augmentin)</li> <li>• clindamicina (Cleocin)*</li> <li>• isoniazida (Hyzyd, Inh, Laniazid, Rimifon)</li> <li>• minociclina (Dynacin, Minocin, Minolira, Solodyn, Ximino)*</li> <li>• nitrofurantoina (Furadantin)**</li> <li>• tetraciclina (Achromycin V)*</li> </ul>
Antidepresivos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bupropion (Aplenzin, Forfivo XL, Wellbutrin)*</li> <li>• fluoxetina (Prozac, Sarafem, Selfemra, Symbyax)*</li> <li>• paroxetina (Brisdelle, Paxil, Pexeva)*</li> <li>• trazodona (solo genérico)***</li> </ul>
Antimicóticos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ketoconazole (solo genérico)***</li> </ul>
Antihipertensivos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• enalapril (Epaned, Vasotec)</li> <li>• lisinopril (Prinivil, Qbrelis, Zestril)*</li> <li>• losartan (Cozaar)*</li> <li>• metildopa (solo genérico)</li> <li>• zonisamida (Zonegran)</li> </ul>
Antiplaquetarios	<ul style="list-style-type: none"> <li>• clopidogrel (Plavix)*</li> </ul>
Antivirales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ritonavir (Norvir)</li> <li>• valacyclovir (Valtrex)</li> </ul>
Para el cáncer de mama	<ul style="list-style-type: none"> <li>• tamoxifeno (Soltamox)</li> </ul>
Para la gota	<ul style="list-style-type: none"> <li>• alopurinol (Lopurin, Zyloprim)*</li> </ul>
Antiinflamatorios no esteroideos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aspirina (Aspirina Bayer, Durlaza, Vazalore)</li> <li>• diclofenaco (Cambia, Zipsor, Zorvolex)***</li> <li>• ibuprofeno (Advil, Ibuprohm, Ibu-Tab, Midol Liquid Gels, Motrin IB, Tab-Profen)</li> <li>• naproxeno (Aleve, Anaprox DS, Ec-Naprosyn, Naprelan, Naprosyn)</li> </ul>
Para la próstata	<ul style="list-style-type: none"> <li>• flutamida (solo genérico)</li> </ul>
Anticonvulsivos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• fenitoina (Dilantin, Phenytek)</li> <li>• ácido valproico (solo genérico)</li> </ul>
Para dejar de fumar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• vareniclina (Chantix)*</li> </ul>

† Los productos combinados se excluyeron de este cuadro, excepto la amoxicilina y el clavulanato.

\* Designado como de Uso Limitado

\*\* Designado como No Usar si Tiene Más de 60 Años

\*\*\* Designado como No Usar

### Diagnóstico y tratamiento

Los síntomas de lesión hepática, ya sea por una reacción adversa al medicamento u otra causa como hepatitis viral, incluyen ictericia (piel u ojos amarillos), náuseas, vómitos, dolor en la parte superior derecha del abdomen, picazón, fatiga y orina oscura. Se pueden usar análisis de sangre de rutina para confirmar la presencia de daño hepático.

El diagnóstico de enfermedad hepática inducida por fármacos es un desafío porque se basa en gran medida en la exclusión de otras causas de enfermedad hepática [13]. Varios factores, como el inicio de la enfermedad hepática en relación con el inicio del tratamiento con la medicación sospechosa, así como la evidencia de hepatotoxicidad de dicha medicación, generalmente pueden respaldar la presencia de daño hepático inducido por fármacos.

Cuando sea apropiado, después de hablar con su médico, lo primero que se debe hacer para tratar la lesión hepática inducida por el medicamento es suspender el (los) medicamento (s) causante (s). Dependiendo de la identificación temprana y la

retirada de los medicamentos infractores, la lesión hepática inducida por medicamentos puede resolverse por completo, pero a veces puede progresar a insuficiencia hepática, requerir un trasplante de hígado o provocar la muerte [14]. En casos de intoxicación grave por medicamentos o sobredosis, la hospitalización es crítica.

### Lo que puede hacer

Para protegerse de una lesión hepática inducida por medicamentos, haga una lista de los medicamentos que está tomando y consulte a su médico acerca del riesgo potencial de causar este efecto adverso. Si alguno de sus medicamentos acarrea este riesgo, esté atento a los síntomas de lesión hepática y hable con su médico si necesita análisis de sangre para controlar su función hepática. Evite consumir alcohol si alguno de sus medicamentos puede causar efectos adversos en el hígado.

### Referencias

1. Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med.* 2003;349(5):474-85.

2. Larson AM. Drug-induced liver injury. *UpToDate*. May 10, 2019.
3. Kaplowitz N. Idiosyncratic drug hepatotoxicity. *Nat Rev Drug Discov*. 2005;4(6): 489-499.
4. Larson AM. Drug-induced liver injury. *UpToDate*. May 10, 2019.
5. Hoofnagle JH, Björnsson ES. Drug-induced liver injury— Types and phenotypes. *N Engl J Med*. 2019;381(14):264-273.
6. *Ibid*.
7. Kaplowitz N. Idiosyncratic drug hepatotoxicity. *Nat Rev Drug Discov*. 2005;4(6):489-499.
8. *Ibid*.
9. Katarey D, Verma S. Drug-induced liver injury. *Clin Med (Lond)*. 2016;16(6):s104-s109.
10. Björnsson ES. Epidemiology, predisposing factors, and outcomes of drug-induced liver disease. *Clin Liver Dis*. 2020;24(1):1-10.
11. *Ibid*.
12. *Ibid*.
13. Hoofnagle JH, Björnsson ES. Drug-induced liver injury — Types and phenotypes. *N Engl J Med*. 2019;381(14):264-273.
14. David S, Hamilton JP. Drug-induced liver injury. *US Gastroenterol Hepatol Rev*. 2010;6(January 1):73-80.

Etiquetas. Medicamentos, fármacos, lesión hepática, evento adverso

### Interacciones medicamentosas graves con la claritromicina, un antibiótico

(Important drug interactions for the antibiotic clarithromycin)

Worst Pills Best Pills Newsletter, mayo 2020

Traducido por Salud y Fármacos

Los pacientes que consumen un antibiótico de uso frecuente, la claritromicina (Biaxin XL) deben tener en cuenta que tiene interacciones clínicamente importantes con muchos otros medicamentos de venta con receta.

La claritromicina, inicialmente aprobada por la FDA en 1991, es un antibiótico macrólido [1], una familia de medicamentos que también incluye a la azitromicina (Zithromax) y la eritromicina (E.E.S., E.E.S. 400, Ery-Tab, Eryc, Eryped). La claritromicina está aprobada para tratar varias infecciones bacterianas de leves a moderadas, incluyendo brotes bacterianos agudos (repentinos) de bronquitis crónica en adultos, neumonía adquirida en la comunidad, infecciones del oído en niños, sinusitis maxilar aguda, infecciones de la piel y amigdalitis. También se usa en combinación con otros medicamentos para tratar la úlcera péptica causada por *Helicobacter pylori*.

La claritromicina solo está disponible en forma oral. Dependiendo de la infección que se esté tratando, el medicamento generalmente se prescribe en dosis que varían de 250 a 500 miligramos, dos veces al día, durante siete a 14 días.

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

Al igual que otros macrólidos, la claritromicina se ha relacionado con un mayor riesgo de prolongación del intervalo QT en el ritmo cardíaco. La prolongación del intervalo QT refleja un cambio en la actividad eléctrica del corazón que puede producir una alteración del ritmo cardíaco que puede ser mortal llamada torsades de pointes, que puede provocar paro cardíaco y muerte súbita.

Muchos medicamentos orales, cuando se usan al mismo tiempo que la claritromicina, aumentan aún más el riesgo de prolongación del intervalo QT (ver ejemplos en el cuadro a continuación). La lista de dichos medicamentos incluye, entre otros, a algunos medicamentos que se utilizan para tratar ritmos cardíacos anormales, la enfermedad de Alzheimer, algunas infecciones bacterianas, la depresión, las infecciones fúngicas, la infección por VIH y la vejiga hiperactiva.

En algunos casos, el medicamento con el que interactúa también causa una prolongación del intervalo QT. Además, algunos de los

medicamentos con los que interactúa pueden inhibir las enzimas hepáticas que metabolizan (descomponen o modifican químicamente) la claritromicina, lo que puede aumentar los niveles sanguíneos de claritromicina, aumentando aún más el riesgo de prolongación del intervalo QT. Para algunos de estos medicamentos que interactúan, incluyendo la alfuzosina (Uroxatral), el citalopram (Celexa), el escitalopram (Lexapro), el fluconazol (Diflucan), el ketoconazol (solo genérico), la pimozida (solo genérico) y el saquinavir (Invirase) - el riesgo de prolongación del intervalo QT y de ritmos cardíacos anormales potencialmente fatales es tan alto que la claritromicina no debe tomarse concomitantemente con los medicamentos con los que interactúa.

#### Inhibición de la descomposición de otros medicamentos [4]

La claritromicina también puede inhibir las enzimas hepáticas involucradas en la descomposición de muchos otros medicamentos. Además, puede bloquear otros procesos involucrados en la eliminación de ciertos medicamentos del cuerpo. Consecuentemente, el uso concomitante de claritromicina y estos medicamentos con los que interactúa puede aumentar los niveles en sangre de los otros medicamentos, pudiendo provocar toxicidad farmacológica grave (consulte el Cuadro 2 para ver ejemplos). La lista de dichos medicamentos incluye, entre otros, a ciertos bloqueantes de los canales de calcio, que disminuyen la presión arterial, las estatinas que reducen el colesterol y los medicamentos para la migraña.

Por ejemplo, el uso concomitante de claritromicina y colchicina para tratar la gota (Colcrys, Gloperba, Mitigare) puede llegar a triplicar los niveles de colchicina en la sangre, o incluso más, provocando toxicidad mortal por colchicina. Por lo tanto, se debe evitar el uso concomitante de estos dos medicamentos.

Del mismo modo, la claritromicina puede interferir con la descomposición de varias estatinas reductoras del colesterol, incluyendo la simvastatina (Flolipid, Zocor) y la atorvastatina (Lipitor). Esta interacción aumenta el riesgo de miopatía inducida por estatinas (daño muscular). En casos severos, esta afección puede progresar a rhabdomiólisis, una afección potencialmente mortal que destruye los músculos y puede provocar una insuficiencia renal repentina y la muerte.

**Cuadro 1: Ejemplos de medicamentos orales que aumentan el riesgo de prolongación del intervalo QT cardiaco cuando se toman concomitantemente con claritromicina**

Nombre genérico	Nombre(s) de marca†	Clase de medicamento
alfuzosina*	Uroxatral	Para la hiperplasia prostática benigna
amiodarona*	Pacerone	Para las anomalías del ritmo cardiaco
citalopram*	Celexa	Antidepresivo
disopiramida*	Norpace	Para las anomalías del ritmo cardiaco
donepezilo**	Aricept	Para tratar el Alzheimer
efavirenz	Sustiva	Antiviral para la infección por VIH
escitalopram*	Lexapro	Antidepresivo
fluconazole	Diflucan	Antimicótico
fluoxetina	Prozac, Sarafem, Selfemra	Antidepresivo
gemifloxacina**	Factive	Antibiótico
hidroxicloroquina	Plaquenil	Para tratar la malaria, la artritis reumatoide y el lupus eritematoso
itraconazole***	Onmel, Sporanox, Tolsura	Antimicótico
ketoconazole**	Solo Genérico	Antimicótico
lofexidina	Lucemyra	Para tratar el síndrome de abstinencia de opioides
nelfinavir	Viracept	Antiviral para la infección por VIH
paroxetina	Brisdelle**, Paxil*, Pexeva*	Para los sofocos postmenopáusicos (Brisdelle) antidepresivos (Paxil, Pexeva)
pimozida	Solo genérico	Para el síndrome de Tourette
posaconazole	Noxafil	Antimicótico
quetiapina*	Seroquel	Antipsicótico
ritonavir	Norvir	Antiviral para la infección por VIH
saquinavir	Invirase	Antiviral para la infección por VIH
tioridazina**	Solo genérico	Antipsicótico
tolterodine*	Detrol	Para la vejiga hiperactiva
ziprasidona**	Geodon	Antipsicótico

† Se excluyeron los productos combinados de marca.

\* Designado como de Uso Limitado

\*\* Designado como No Usar

\*\*\* Designado como No Usar excepto en caso de infecciones fúngicas graves

**Cuadro 2: Ejemplos de medicamentos orales que pueden alcanzar niveles tóxicos en la sangre cuando se toman concomitantemente con claritromicina**

Nombre genérico	Nombre(s) de marca†	Clase de medicamento
amlodipina*	Katerzia, Norvasc	Bloqueante del canal del calcio, para la hipertensión
atorvastatina	Lipitor	Estatina para bajar el colesterol
colchicina	Colcrys, Gloperba, Mitigare	Para tratar la gota
digoxina	Lanoxin	Para la insuficiencia cardiaca, fibrilación auricular
dihidroergotamina	Migranal	Para tratar la migraña
diltiazem*	Cardizem, Cartia XT, Diltzac, Taztia XT, Tiazac	Bloqueante del canal del calcio, para la hipertensión
ergotamina	Ergomar	Para tratar la migraña
felodipina	Solo genérico	Bloqueante del canal del calcio, para la hipertensión
fentanyl*	Actiq, Fentora, Subsys	Analgésico opioide
lovastatina	Altoprev	Estatina para bajar el colesterol
lurasidona	Latuda	Antipsicótico
nifedipina	Adalat CC*, Procardia**, Procardia XL*	Bloqueante del canal del calcio, para la hipertensión
rivaroxaban**	Xarelto	Anticoagulante (diluyente de la sangre)
silodosina*	Rapaflo	Hiperplasia prostática benigna
simvastatina***	Flolipid, Zocor	Estatina para bajar el colesterol
verapamilo	Calan SR, Verelan	Bloqueante del canal del calcio, para la hipertensión

† Se excluyeron los productos combinados de marca.

\* Designado como de Uso Limitado

\*\* Designado como No Usar

\*\*\* La dosis de 80 miligramos de simvastatina está designada como No usar.

**Otras interacciones farmacológicas importantes** [5]

El uso concomitante de claritromicina y warfarina (Coumadin, Jantoven), un anticoagulante, puede aumentar los efectos anticoagulantes de la warfarina. Esto puede aumentar el riesgo de complicaciones hemorrágicas. Idealmente, se debe evitar el uso concomitante de estos dos medicamentos. Si dicho uso es inevitable, se debe hacer un monitoreo más frecuente de los niveles de warfarina, especialmente durante el inicio y la suspensión de claritromicina.

**Lo que puede hacer**

Si necesita tratamiento con claritromicina, revise con su médico todos los otros medicamentos que está tomando, para evaluar si puede haber interacciones farmacológicas que podrían ser importantes. Si está tomando ciertos medicamentos que interactúan con la claritromicina, es posible que necesite una dosis más baja del medicamento con el que interactúa, o su médico puede recomendarle que suspenda el medicamento con el

que interactúa. Tenga en cuenta que muchos otros medicamentos que no figuran en este artículo también pueden tener interacciones peligrosas con la claritromicina.

**Referencias**

1. Sandoz Inc. Label: clarithromycin. October 2019. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=b98b02bb-2609-49a0-b29f-e5911aa0cbc1&type=display>. Accessed February 4, 2020.
2. *Ibid.*
3. IBM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Search term: "clarithromycin." Accessed February 4, 2020.
4. *Ibid.*
5. *Ibid.*

**Etiquetas:** claritromicina, interacciones, eventos adversos, antibiótico

**Alto riesgo trombótico y anticuerpos antifosfolípidos: evitar los anticoagulantes orales directos**

*Revue Prescrire* 2019; 39 (432): 736-7

Traducido por Salud y Fármacos

- El rivaroxabán es menos efectivo que la warfarina en la prevención de la trombosis en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos, un factor de riesgo para eventos tromboembólicos.

A mediados de 2019, la agencia reguladora de medicamentos francesa, ANSM (por sus siglas en francés), aconsejó a los profesionales sanitarios que no utilizaran anticoagulantes orales directos en pacientes con antecedentes de trombosis y con anticuerpos antifosfolípidos (a). Para aquellos pacientes tratados con un anticoagulante oral directo debe considerarse el cambio a un antagonista de la vitamina K como la warfarina [1].

La trombofilia adquirida más común se caracteriza por la presencia de anticuerpos antifosfolípidos. Estos anticuerpos se detectan en el 1% a 6% de la población. Las personas con anticuerpos antifosfolípidos tienen un riesgo de trombosis venosa de 3 a 15 veces superior que la población general. También tienen un mayor riesgo de trombosis arterial, incluyendo ictus isquémico [2].

**Más eventos tromboembólicos con rivaroxabán.** Esta advertencia se basa en los resultados de un ensayo clínico no ciego de rivaroxabán en comparación con warfarina que incluyó a 120 pacientes con antecedentes de trombosis y en los que se habían detectado anticuerpos antifosfolípidos. El ensayo se interrumpió prematuramente debido a una mayor incidencia de eventos tromboembólicos en el grupo tratado con rivaroxabán: 12% (4 casos de ictus isquémico y 3 casos de infarto de miocardio) frente a ningún caso en el grupo tratado con warfarina [1].

A mediados de 2019, dado que otros anticoagulantes orales directos podrían presentar el mismo riesgo, y en ausencia de datos que indiquen lo contrario, la advertencia también se aplica a dabigatrán, apixabán y edoxabán [1].

**En la práctica.** En ocasiones los anticoagulantes orales directos constituyen una alternativa a los antagonistas de la vitamina K. Sin embargo, dado el mayor riesgo de trombosis en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos, tiene sentido evitar los anticoagulantes orales directos en esta indicación y considerar el cambio a la warfarina.

La warfarina es el anticoagulante oral de primera elección para pacientes con alto riesgo de trombosis, pero también para aquellos con mayor riesgo de hemorragia o interacciones farmacológicas, ya que la dosis puede ajustarse en función de las mediciones del INR (índice internacional normalizado) [3]. Estas indicaciones son mucho más frecuentes que la presencia de anticuerpos antifosfolípidos.

a- Los anticoagulantes orales directos autorizados en la Unión Europea son el inhibidor directo de la trombina dabigatrán y los inhibidores del factor Xa (o "xabans") apixabán, edoxabán y rivaroxabán.

**Etiquetas:** anticoagulantes de acción directa, trombosis, Warfarina, rivaroxaban

**Fuentes**

1. ANSM "L'apixaban (Eliquis<sup>®</sup>), le dabigatran etexilate (Pradaxa<sup>®</sup>), l'edoxaban (Lixiana<sup>®</sup>/Roteas<sup>®</sup>) et le rivaroxaban (Xarelto<sup>®</sup>) ne sont pas recommandés chez les patients présentant un syndrome des antiphospholipides (SAPL) en raison d'une possible augmentation du risque de récurrence d'évènement thrombotique. Lettre aux professionnels de santé" Mayo 2019: 3 páginas.
2. "Thrombophilia. Testing rarely useful after a venous thromboembolic event" *Prescrire Int* 2017; 26 (182): 129.
3. "Oral anticoagulants in atrial fibrillation. Warfarin or apixaban, depending on the clinical situation" *Prescrire Int* 2019; 28 (205): 159-160.

**Parche de norelgestromina-etinilestradiol (Xulane): una opción insegura para controlar la natalidad***(Norelgestromin-Ethinyl Estradiol Patch (XULANE): An Unsafe Choice for Birth Control)**Worst Pills Best Pills Newsletter, mayo de 2020*

Traducido por Salud y Fármacos

**Se han hecho advertencias importantes sobre el Norelgestromin-Ethinyl Estradiol\* [1]****La FDA ha requerido una advertencia de caja negra.**

**Consumir el medicamento y fumar cigarrillos acarrea riesgos cardiovasculares graves:** el uso de anticonceptivos hormonales acarrea un riesgo de eventos cardiovasculares adversos graves (por ejemplo, ataque cardíaco y accidente cerebrovascular) que se exacerba con el uso de cigarrillos. Este riesgo aumenta con la edad, especialmente entre las mujeres mayores de 35 años, y con la cantidad de cigarrillos que se fuman. Por lo tanto, las mujeres mayores de 35 años que fuman no deben utilizar anticonceptivos hormonales, incluyendo el norelgestromin-ethinyl estradiol.

**Riesgo de tromboembolismo venoso:** El riesgo de

tromboembolismo venoso (TEV) - coágulos de sangre en las venas profundas de la pierna, la ingle o el brazo que se pueden desplazar y circular en la sangre hasta alojarse en los pulmones (produciendo lo que se conoce como embolia pulmonar) fue del 20% al 100% más alto entre las mujeres de 15 a 44 años que usaron el parche norelgestromin-ethinyl estradiol, que entre las mujeres que usaron otros anticonceptivos orales diferentes.

**Mayor exposición al estrógeno:** en promedio, la exposición al estrógeno es aproximadamente un 60% mayor entre las mujeres que usan norelgestromina-etinilestradiol que entre las mujeres que usan anticonceptivos orales combinados con 35 microgramos de etinilestradiol. Este incremento en la exposición al estrógeno puede aumentar el riesgo de eventos adversos, incluyendo TEV.

**Advertencias de seguridad importantes adicionales**

- Aumenta el riesgo de eventos adversos cardiovasculares graves, como ataques cardíacos, accidentes cerebrovasculares y coágulos sanguíneos venosos.
- Aumenta el riesgo de cáncer de seno y otros cánceres sensibles al estrógeno.
- Aumenta el riesgo de daño hepático, particularmente en mujeres con enfermedad hepática, como hepatitis viral y cirrosis hepática.
- Aumenta el riesgo de tumores hepáticos benignos y cáncer de hígado.
- Puede aumentar la presión arterial, particularmente en las mujeres mayores y con su uso a largo plazo

\* Estas advertencias provienen del etiquetado del producto aprobado por la FDA.

El parche de norelgestromina-etinilestradiol fue aprobado por primera vez por la FDA en noviembre de 2001, bajo la marca ORTHO EVRA, para la prevención del embarazo, y es el único producto anticonceptivo disponible como parche para la piel [2].

El parche, como muchas píldoras anticonceptivas orales combinadas, contiene dos hormonas: una progestina y un estrógeno. En este caso, la progestina era una progestina sintética de tercera generación, que entonces era nueva, la norelgestromina, mientras que el estrógeno era etinilestradiol, un estrógeno más antiguo que anteriormente se había incluido en varios anticonceptivos orales.

Desde 2005, Public Citizen's Health Research Group ha designado el parche norelgestromin-ethinyl estradiol como **Medicamento que NO se Debe Usar** porque se asocia con un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV): coágulos de sangre peligrosos en las venas profundas de la pierna, la ingle o el brazo que pueden desprenderse y circular en la sangre, alojándose en los pulmones (lo que se conoce como embolia pulmonar), y con un mayor número de muertes que los anticonceptivos orales más antiguos [3]. Además, no hay evidencia de que sea más efectivo que los anticonceptivos orales más antiguos.

En 2008, debido que tiene un perfil riesgo-beneficio

desfavorable, Public Citizen solicitó a la FDA que retirara Ortho Evra del mercado [4]. A pesar de que había evidencia previa y posterior a su aprobación de que una mayor exposición al estrógeno provocaba un mayor riesgo de coágulos sanguíneos peligrosos en comparación con los anticonceptivos orales más antiguos [5], en 2012 la FDA rechazó la petición [6]. A finales de 2014, Janssen Pharmaceuticals, el fabricante de Ortho Evra, suspendió voluntariamente la comercialización del producto [7]. Sin embargo, a principios de 2014, la FDA aprobó una versión genérica del parche norelgestromin-ethinyl estradiol, que Mylan Pharmaceuticals vende bajo la marca Xulane [8].

**Sin beneficios anticonceptivos adicionales, mayores tasas de interrupción**

Durante los ensayos clínicos previos a su aprobación, la tasa de embarazo entre las mujeres que tomaron Ortho Evra fue de aproximadamente 1% por año, similar a la tasa de embarazos entre las mujeres que usan anticonceptivos orales combinados más viejos y seguros.

Sin embargo, los datos de los ensayos clínicos también mostraron que las mujeres que usaban Ortho Evra tenían más probabilidades de abandonar los ensayos y discontinuar el medicamento, en gran parte debido a que experimentaron efectos adversos, como molestias en los senos, calambres más severos

durante la menstruación, náuseas y vómitos que aquellas que usaron anticonceptivos orales combinados [10].

Además, en 2011, durante una reunión del comité asesor de la FDA para reevaluar el perfil de riesgo-beneficio de Ortho Evra, la FDA concluyó que para ciertos grupos de mujeres de alto riesgo, la tasa de embarazos fue mayor entre las mujeres que usaban Ortho Evra que entre las que usaban anticonceptivos orales [11].

### Niveles excesivos de estrógeno

El parche norelgestromin-ethinyl estradiol se asocia con una serie de efectos adversos graves, potencialmente fatales, que desde la aprobación de Ortho Evra en 2001 han requerido cambios en su etiqueta/ficha técnica.

Es importante destacar que, según los datos de un ensayo clínico previo a su aprobación, Ortho Evra expuso a las mujeres a doble cantidad de estrógeno, en promedio, en comparación con las mujeres que usaron anticonceptivos orales más viejos [12]. Sin embargo, estos datos no se mencionaron en el etiquetado inicial del producto de Ortho Evra, y solo se dieron a conocer al público en 2005, como resultado de un litigio contra Johnson y Johnson [13].

La FDA, solo en 2005, después de que un ensayo clínico poscomercialización demostrara que con el uso de Ortho Evra la exposición a estrógenos era un 60% superior a cuando se utiliza un anticonceptivo oral que contiene una dosis diaria estándar de 35 microgramos (mcg) de estrógeno [14], exigió al fabricante que divulgara esta importante información de seguridad en el etiquetado del producto del medicamento [15, 16].

En particular, en 1991, la FDA había solicitado la retirada del mercado de todos los anticonceptivos orales que contenían dosis diarias de estrógenos superiores a 50 mcg, por el aumento del riesgo de coágulos sanguíneos peligrosos sin mejorar la efectividad anticonceptiva [17]. Ortho Evra suministró el equivalente, en promedio, de una dosis diaria de 56 mcg de estrógeno y, por lo tanto, en 2001, la FDA no debería haberlo aprobado [18].

### Aumento del riesgo cardiovascular, incluyendo coágulos sanguíneos fatales

Antes de aprobar Ortho Evra, la FDA reconoció el posible aumento del riesgo de coágulos sanguíneos peligrosos en las mujeres que usaron el medicamento durante los ensayos clínicos previos a su aprobación, pero la agencia no se aseguró de que el etiquetado inicial del producto informara este riesgo.

En 2006, la FDA aprobó tardíamente las revisiones al etiquetado de los productos de Ortho Evra, que incluyeron los hallazgos de un estudio observacional poscomercialización que revela un aumento de más del doble en el riesgo de coágulos sanguíneos peligrosos entre las mujeres que usan el parche, en comparación con aquellas que usan anticonceptivos orales estándar [19, 20]. Finalmente, en 2011, la FDA requirió apropiadamente que el etiquetado del producto de Ortho Evra incluyera una advertencia de recuadro negro por el aumento de la exposición al estrógeno y el mayor riesgo de TEV [21, 22]

### Lo que puede hacer

Si está usando el parche norelgestromin-ethinyl estradiol, hable con su médico para cambiar a otra opción de control de la natalidad. No deje de usar el parche de repente.

Las alternativas más seguras son las píldoras anticonceptivas combinadas que contienen dosis bajas de estrógeno (dosis diarias de 30 mcg o más bajas) y levonorgestrel, norgestrel o noretindrona (existen múltiples marcas genéricas disponibles para cada uno de estos productos combinados).

Etiquetas: anticonceptivos, parches, eventos adversos

### Referencias

1. Mylan Pharmaceuticals. Label: norelgestromin and ethinyl estradiol transdermal system (XULANE). April 2017. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=f7848550-086a-43d8-8ae5-047f4b9e4382>. Accessed January 29, 2020.
2. Food and Drug Administration. Approval Letter: Ortho-Evra (NDA #021-180). November 21, 2001. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2001/021-180\\_Ortho%20EVRA\\_Approv.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2001/021-180_Ortho%20EVRA_Approv.pdf). Accessed January 29, 2020.
3. Birth control patch ORTHO EVRA linked to dangerous blood clots. *Worst Pills, Best Pills News*. September 2005. [https://www.worstpills.org/member/newsletter.cfm?n\\_id=413](https://www.worstpills.org/member/newsletter.cfm?n_id=413). Accessed January 29, 2020.
4. Public Citizen. Petition to ban ethinyl estradiol/norelgestromin (Ortho-Evra). May 8, 2008. <https://www.citizen.org/article/petition-to-ban-ethinyl-estradiol-norelgestromin-ortho-evra/>. Accessed January 30, 2020.
5. *Ibid*.
6. Food and Drug Administration. Letter to Public Citizen denying petition to ban Ortho Evra. August 22, 2012. <https://www.regulations.gov/document?D=FDA-2008-P-0296-0023>. Accessed January 29, 2020.
7. United States Securities and Exchange Commission. Form 10-K, Agile Therapeutics for year ending December 31, 2018. <https://www.sec.gov/Archives/edgar/data/1261249/000104746919001136/a2237968z10-k.htm>. Accessed January 29, 2020.
8. Food and Drug Administration. Approval letter: Xulane (ANDA #200910). April 16, 2014. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2014/200910Orig1s000.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/200910Orig1s000.pdf). Accessed January 29, 2020.
9. Ortho Evra – a contraceptive patch. *Med Lett Drugs Ther*. 2002;44(1122):8-9.
10. Lopez LM, Grimes DA, Gallo MF, et al. Skin patch and vaginal ring versus combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(4):CD003552.
11. Food and Drug Administration. Background document for joint meeting of the Advisory Committee for Reproductive Health Drugs and the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee. December 9, 2011. <https://wayback.archive-it.org/7993/20170405210925/https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ReproductiveHealthDrugsAdvisoryCommittee/UCM282634.pdf>. Accessed January 29, 2020.
12. Johnson and Johnson Pharmaceutical Research Institute. “Clinical Study Report Protocol NRGEEP-PHI-017; Phase 1.” June 11, 1999. In Ortho-Evra Products Liability Litigation, MDL 1742, N.D. Ohio, Case No. 1:06-cv-40000, Ex. 629.
13. *Ibid*.
14. van den Heuvel MW, van Bragt AJ, Alnabawy AK, Kaptein MC. Comparison of ethinylestradiol pharmacokinetics in three hormonal contraceptive formulations: the vaginal ring, the transdermal patch and an oral contraceptive. *Contraception*. 2005;72(3):168-174.

15. Food and Drug Administration. Approval letter: Ortho-Evra (NDA #021-180/S-019). November 10, 2005. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/applletter/2005/021180s019ltr.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2005/021180s019ltr.pdf). Accessed January 30, 2020.
16. Ortho-McNeil Pharmaceutical. Label: norelgestromin/ethinyl estradiol transdermal system (ORTHO EVRA). November 2005. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2005/021180s019lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/021180s019lbl.pdf). Accessed January 30, 2020.
17. Institute of Medicine. *Oral Contraceptives and Breast Cancer*. 1991. Washington, DC: The National Academies Press. <https://www.nap.edu/catalog/1814/oral-contraceptives-and-breast-cancer>. Accessed February 3, 2020. Pages 58 and 143.
18. Public Citizen. Petition to ban ethinyl estradiol/norelgestromin (Ortho-Evra). May 8, 2008. <https://www.citizen.org/article/petition-to-ban-ethinyl-estradiol-norelgestromin-ortho-evra/>. Accessed January 30, 2020.
19. Food and Drug Administration. Supplement approval letter: Ortho-Evra (NDA 21-180/S-022). September 20, 2006. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/applletter/2006/021180s022ltr.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2006/021180s022ltr.pdf). Accessed January 30, 2020.
20. Ortho-McNeil Pharmaceuticals. Label: norelgestromin/ethinyl estradiol transdermal system (ORTHO EVRA). September 2006. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2006/021180s022lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/021180s022lbl.pdf). Accessed January 30, 2020.
21. Food and Drug Administration. Supplement Approval letter: Ortho-Evra (NDA 021180/S-039). March 23, 2011. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/applletter/2011/021180s039ltr.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2011/021180s039ltr.pdf). Accessed January 30, 2020.
22. Ortho-McNeil-Janssen Pharmaceuticals. Label: norelgestromin/ethinyl estradiol transdermal system (ORTHO EVRA). March 2011. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/021180s039lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021180s039lbl.pdf). Accessed January 30, 2020.

**Los medicamentos nuevos y los de uso crónico que podrían ser inapropiados y se continúan después del alta hospitalaria se asocian con un mayor riesgo de eventos adversos** (*Both new and chronic potentially inappropriate medications continued at hospital discharge are associated with increased risk of adverse events*)

Weir DL, Lee TC, McDonald EG et al

*Journal of the American Geriatric Society*, 31 de marzo de 2020

<https://doi.org/10.1111/jgs.16413>

Traducido por Salud y Fármacos

**Resumen**

**Antecedentes.** El ingreso hospitalario ofrece la oportunidad de revisar los medicamentos que consume el paciente. Se desconoce si la seguridad del tratamiento con medicamentos cambia después de la hospitalización y en qué medida lo hace.

**Objetivo.** Estimar el número de medicamentos potencialmente inapropiados que se prescriben al dar el alta hospitalaria al paciente y su asociación con el riesgo de eventos adversos 30 días después del alta.

**Diseño.** Estudio prospectivo de cohorte.

**Lugar.** Hospitales de atención terciaria de la red de centros de salud de la Universidad McGill, en Montreal, Quebec, Canadá.

**Participantes.** Pacientes de medicina interna, cirugía cardíaca y torácica, mayores de 65 años, ingresados entre octubre de 2014 y noviembre de 2016.

**Medidas de impacto.** Los datos de la historia clínica se vincularon a las bases de datos de salud de las provincias. Se identificaron los medicamentos prescritos inadecuadamente utilizando los criterios de Beers, STOPP y Choosing Wisely de la Asociación Americana de Geriátría. Para evaluar la asociación entre los medicamentos prescritos inadecuadamente y los eventos adversos se utilizó la regresión logística multivariable y los modelos de Cox.

**Resultados.** De los 2.402 pacientes incluidos, 1.381 (57%) eran hombres; la mediana de edad fue de 76 años (rango intercuartil

[RIC] = 70-82 años); y al darles el alta se prescribieron ocho medicamentos (IQR = 2-8). Al recibir el alta, 1.576 (66%) pacientes recibieron al menos una receta de un medicamento inapropiado; para 1.176 (49%) era un medicamento inapropiado que se había prescrito antes de su admisión, y para 755 (31%) era una prescripción nueva inapropiada. Durante los 30 días posteriores al alta, 218 (9%) experimentaron un evento adverso y 862 (36%) acudieron al servicio de urgencias (SU), fueron rehospitalizados o murieron. Después del ajuste, cada nueva receta inadecuada y cada medicamento inapropiado que se les había recetado antes de la hospitalización se asoció con un mayor riesgo de reacción adversa: 21% (razón de probabilidad [OR] = 1,21; intervalo de confianza [IC] del 95% = 1,01-1,45) y 10% (OR = 1,10; 95% IC = 1,01-1,21), respectivamente. También se asociaron con un mayor riesgo de visitas a urgencias 13% (cociente de riesgos [HR] = 1,13; IC del 95% = 1,03-1,26) y 5% (HR = 1,05; IC del 95% = 1,00-1,10), respectivamente, y rehospitalización y muerte.

**Conclusiones.** En el momento del alta hospitalaria, se prescribió un medicamento inapropiado a dos de cada tres pacientes hospitalizados, y el número de prescripciones inapropiadas se asoció con un mayor riesgo de reacciones adversas y de todo tipo de eventos adversos. Mejorar las prácticas de prescripción hospitalaria puede reducir la frecuencia de prescripciones inapropiadas y de los eventos adversos que se les asocian.

Etiquetas: prescripción, alta hospitalaria, desprescribir

**Asociación entre el uso de medicamentos y el penfigoide ampolloso. Una revisión sistemática y metaanálisis***(Association between medication use and bullous pemphigoid. a systematic review and meta-analysis)*

Sian-De L, Chen WT, Chi CC

JAMA Dermatol. 17 de junio de 2020. doi:10.1001/jamadermatol.2020.1587

<https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/2767250>

Traducido por Salud y Fármacos

**Puntos clave****Pregunta.** El uso de medicamentos ¿se asocia al desarrollo de penfigoide ampolloso?**Hallazgos.** En esta revisión sistemática y metaanálisis de 13 estudios de casos y controles, un estudio de cohortes y un ensayo clínico aleatorizado con 285.884 participantes, se detectó una asociación significativa entre el desarrollo de penfigoide ampolloso y el uso de los siguientes medicamentos de venta con receta: antagonistas de la aldosterona, dipeptidilo. inhibidores de peptidasa 4, anticolinérgicos y medicamentos dopaminérgicos.**Significado.** Los hallazgos de esta revisión sistemática y metaanálisis sugieren que los medicamentos deben prescribirse con prudencia, particularmente a los pacientes de alto riesgo que son ancianos y tienen trastornos neurológicos incapacitantes.**Resumen****Importancia.** La asociación entre el uso de medicamentos y el desarrollo de penfigoide ampolloso (PA) no está clara.**Objetivo.** Evaluar las asociaciones entre la exposición a ciertos medicamentos y la aparición subsecuente de PA.**Fuentes de datos.** Para esta revisión sistemática y metaanálisis, se realizaron búsquedas en PubMed, en el Registro Central de Ensayos Controlados de Cochrane y en Embase, con el objetivo de identificar los estudios relevantes que se hubieran realizado antes del 20 de febrero de 2020.**Selección de estudios.** Se incluyeron estudios de casos y controles, de cohortes y ensayos clínicos aleatorios que analizaran las probabilidades o el riesgo de PA entre pacientes que previamente hubieran utilizado medicamentos. No se impusieron limitaciones geográficas o de idioma.**Extracción y síntesis de datos.** Se siguió la guía para hacer metaanálisis de estudios observacionales en epidemiología (The Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology

MOOSE). Se utilizó la escala Newcastle-Ottawa para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios observacionales incluidos, y la herramienta de la Colaboración Cochrane para los ensayos clínicos aleatorios. Si los estudios incluidos eran lo suficientemente homogéneos, se utilizaron datos agregados para hacer un metaanálisis de modelo de efectos aleatorios. Cuando se utilizaron varios medicamentos de la misma categoría se realizaron análisis de subgrupos.

**Principales medidas de impacto y resultados.** La razón de probabilidad (OR), la razón de riesgo y la razón de riesgo de penfigoide ampolloso (PA) asociada al uso de medicamentos.**Resultados.** Este metaanálisis incluyó 13 estudios de casos y controles, un estudio de cohortes y un ensayo clínico aleatorizado con un total de 285.884 participantes. El metaanálisis de los estudios de casos y controles mostró una asociación significativa de la PA con el uso previo de antagonistas de la aldosterona (OR agrupado, 1,75; IC del 95%, 1,28-2,40), inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (OR agrupado, 1,92; IC del 95%, 1,55-2,38), anticolinérgicos (OR agrupado, 3,12; IC 95%, 1,54-6,33) y medicamentos dopaminérgicos (OR agrupado, 2,03; IC 95%, 1,34-3,05). Un estudio de cohorte encontró un mayor riesgo de PA entre los pacientes tratados con inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (cociente de riesgos, 2,38; IC del 95%, 1,16-4,88; p = 0,02). Un ensayo encontró una mayor incidencia de PA en pacientes con diabetes tratados con linagliptina (0,2% en el grupo de diabetes versus 0% en el grupo de placebo).**Conclusiones y relevancia.** Los hallazgos de esta revisión sistemática y metaanálisis sugieren que los antagonistas de la aldosterona, los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, los anticolinérgicos y los medicamentos dopaminérgicos se asocian con la PA. Estos medicamentos deben prescribirse con prudencia, especialmente en pacientes de alto riesgo que son ancianos y tienen trastornos neurológicos incapacitantes.

Etiquetas: penfigoide, evento adverso, medicamentos

**Uso prenatal de antidepresivos y riesgo de eventos adversos neonatales***(Prenatal antidepressant use and risk of adverse neonatal outcomes)*

Bandoli G, Chambers CD, Wells A, Palmsten K

Pediatrics, junio de 2020, e20192493; DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2019-2493>

Traducido por Salud y Fármacos

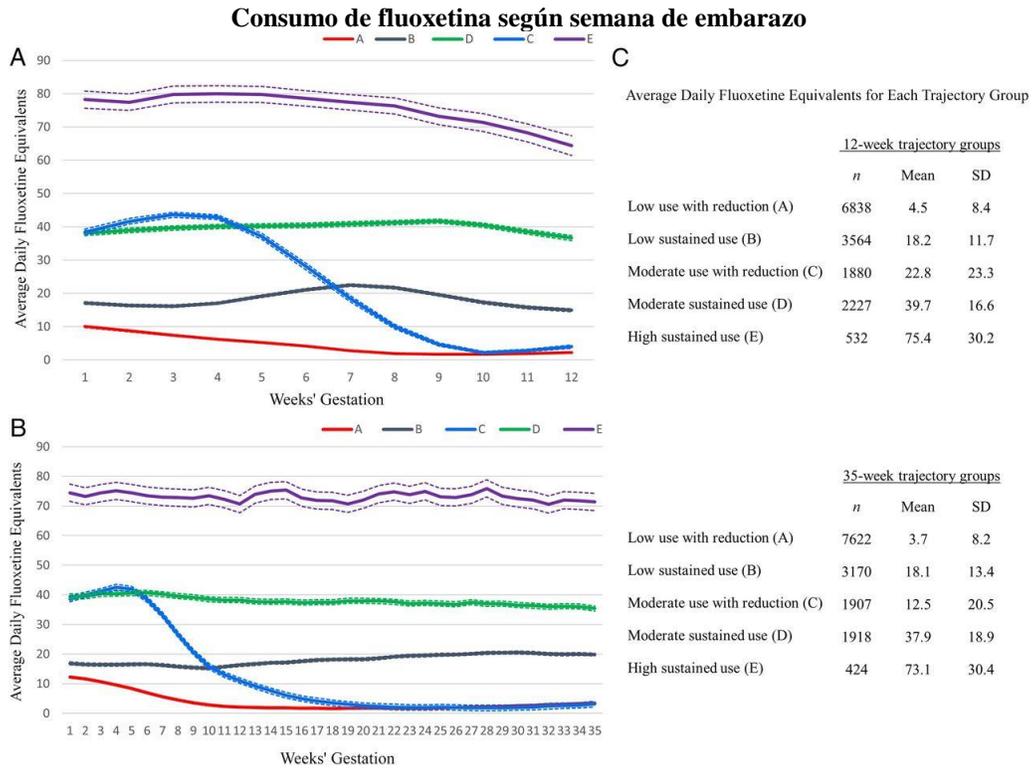
**Objetivos:** Estimar el riesgo de usar antidepresivos durante el embarazo en la salud del neonato.**Métodos:** Se utilizó la base de datos OptumLabs Data Warehouse para identificar 226.932 partos no múltiples. Se utilizaron las facturas para identificar la cantidad de antidepresivos dispensados entre la fecha del último período menstrual y las 35 semanas de gestación, y se convirtieron en

equivalentes de fluoxetina. Con esos datos se realizó un análisis longitudinal por conglomerados. Los resultados incluyeron malformaciones cardíacas importantes (11,7 de 1.000 nacimientos), parto prematuro (75,7 de 1.000 nacimientos) y dificultad respiratoria del recién nacido (54,2 de 1.000 nacimientos). El grupo primario de referencia fue el grupo que menos antidepresivos había consumido, y los grupos secundarios

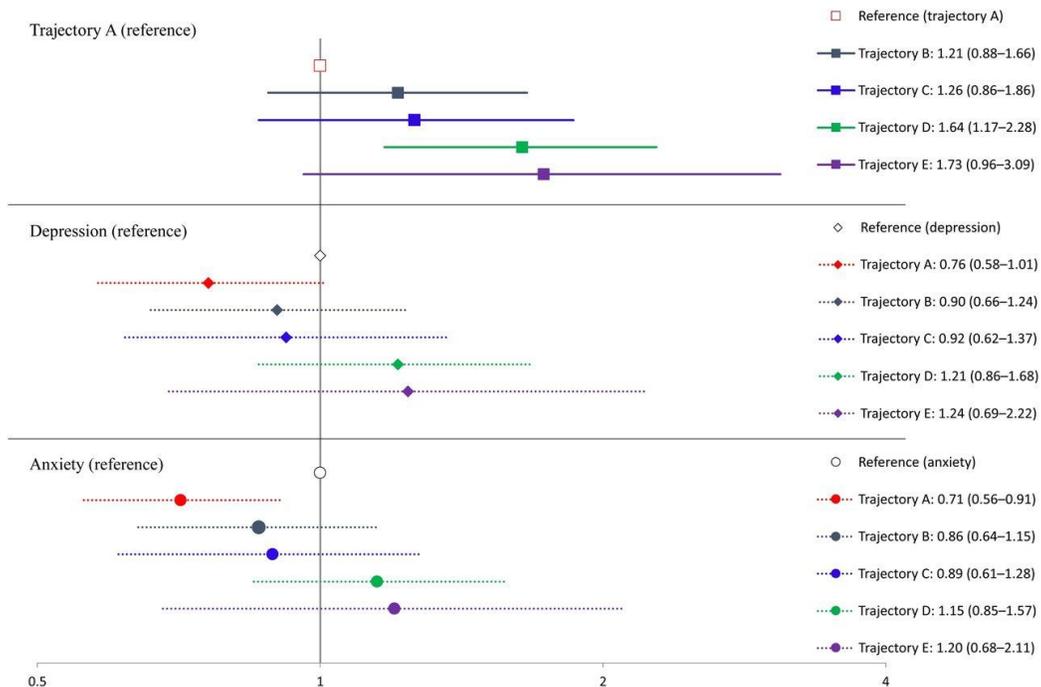
de referencia fueron los pacientes con depresión y ansiedad que, según las factura, no habían utilizado antidepresivos.

**Resultados:** Se identificaron 15.041 (6.6%) embarazos expuestos a un antidepresivo, y las trayectorias o patrones de uso se clasificaron como: (1) bajo uso (~10 mg / día) con una reducción durante el primer trimestre, (2) uso bajo sostenido (~20 mg / día), (3) uso moderado (~40 mg / día) con reducción durante el primer trimestre, (4) uso moderado sostenido (~40 mg / día) y (5) uso alto sostenido (~75 mg / día). El uso moderado sostenido

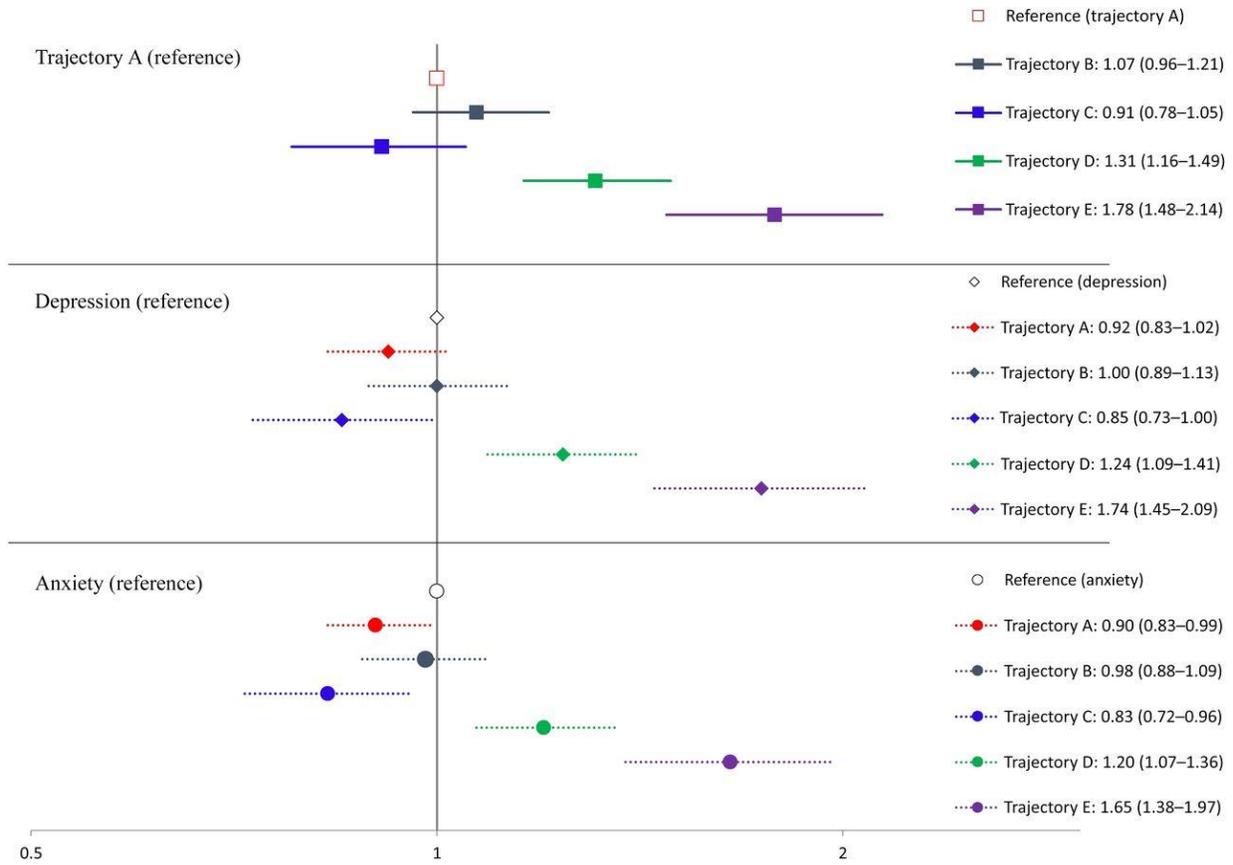
aumentó el riesgo de malformaciones cardíacas importantes, aunque al comparar con los grupos de referencia de las pacientes con depresión o ansiedad los resultados incluyeron el efecto nulo. El uso moderado sostenido (razón de riesgo ajustada [RR] 1,31; intervalo de confianza del 95% [IC] 1,16–1,49) y alto sostenido (RR ajustada 1,78; IC del 95% 1,48–2,14) se asociaron con un mayor riesgo de parto prematuro. Las 4 trayectorias de uso aumentaron el riesgo de dificultad respiratoria neonatal con una relación dosis-respuesta (RR ajustados 1,36 [IC 95% 1,20-1,50] a 2,23 [IC 95% 1,83-2,77]).



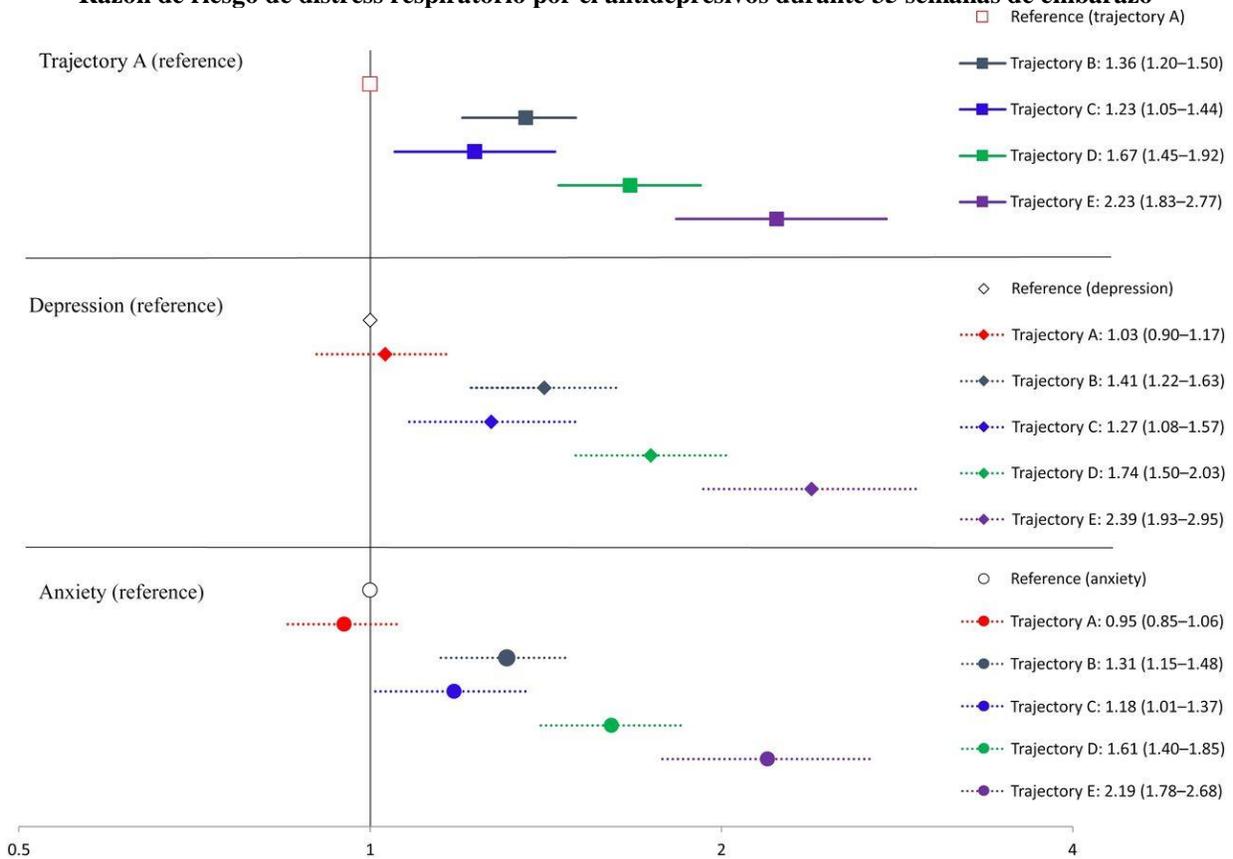
### Razón de riesgo de malformación cardíaca grave por el uso de antidepresivos durante el primer trimestre



**Razón de riesgo de parto prematuro por el uso de antidepresivos durante 35 semanas**



**Razón de riesgo de distress respiratorio por el antidepresivos durante 35 semanas de embarazo**



**Conclusiones:** Si bien los hallazgos respaldan la continuación de la dosis efectiva más baja para tratar la depresión o la ansiedad, algo que además beneficia a la madre, también confirman un mayor riesgo de dificultad respiratoria en el recién nacido en todos los grupos, y de parto prematuro cuando se utilizan dosis sostenidas de moderadas a altas.

**Lo que se sabe sobre este tema:** El uso prenatal de antidepresivos se ha asociado de manera inconsistente con efectos adversos en el neonato. Estudios anteriores categorías muy amplias de uso de antidepresivos, lo que impide analizar cómo el trimestre en que se consumen y la dosis afectan los

resultados específicos en la descendencia, que pueden diferir según la etiología y el momento del embarazo en que se consuman.

**Lo que agrega este estudio:** Haciendo un análisis longitudinal por conglomerados, identificamos 5 patrones de uso de antidepresivos prenatales. Hubo un mayor riesgo de parto prematuro entre los grupos de mayor uso, y todos los patrones de uso se asociaron con un mayor riesgo de dificultad respiratoria neonatal.

Etiquetas: antidepresivos, embarazo, eventos adversos

### Alertas de cardiotoxicidad por el tratamiento del cáncer de mama con trastuzumab, 4 años de seguimiento

Santos DA et al.

*Rev. argent. cardiol.* [online]. 2019;87(2):103-108. Epub 01-Mar-2019. ISSN 1850-3748.

<http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v87.i2.13799>

[http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1850-37482019000200103&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1850-37482019000200103&lng=es&nrm=iso&tlng=es)

#### Resumen

**Introducción:** El tratamiento adyuvante de cáncer de mama Her2+ incluye adriamicina y trastuzumab, un anticuerpo monoclonal con efecto cardiotoxico del que no se conoce el verdadero impacto epidemiológico de toxicidad cardíaca en poblaciones no seleccionadas en la Argentina.

**Objetivos:** Conocer el impacto cardiotoxico del tratamiento con trastuzumab en adyuvancia en cáncer de mama en una población no seleccionada a más de 12 meses después de finalizado su tratamiento.

**Material y métodos:** Sobre 888 pacientes prospectivos con cáncer de mama, 231 pacientes (38%) presentaban cáncer de mama Her2+, en tratamiento adyuvante con adriamicina + trastuzumab. Las pacientes fueron evaluadas mediante fracción de eyección ventricular izquierda, en pretratamiento, fin de adriamicina y cada 3 meses en el seguimiento.

Se definió cardiotoxicidad a la caída de la fracción de eyección ventricular izquierda > 10% según el American College of Cardiology, se subanalizó con algoritmos del estudio B-31 y MD ANDERSON.

**Resultados:** Presentaron caída de la fracción de eyección ventricular izquierda > 10%: 150/231 pacientes (65%) respecto del basal con un seguimiento medio de  $48 \pm 12$  meses. En el análisis por grupo, las pacientes incluidas en el B-31 vs. MD Anderson vs. el American College of Cardiology presentaron mayor pérdida porcentual de la fracción de eyección ventricular izquierda durante el tratamiento: 20% vs. 20% vs. 16% con  $p < 0,04$ , finalizaron el seguimiento con fracción de eyección ventricular izquierda < 50%: 42% vs. 41% vs. 33% con  $p = 0,01$ , respectivamente.

**Conclusiones:** En la población con trastuzumab bajo control cardioncológico, se observó después de un seguimiento medio de  $48 \pm 12$  meses:

1. Caída significativa de la fracción de eyección ventricular izquierda en más del 60% de la población.
2. Las distintas guías muestran diferentes riesgos cardiotoxicos lo que requiere un monitoreo continuo cardioncológico.

Etiquetas: Cardiotoxicidad; Trastuzumab; Cáncer de mama.

## Solicitud y Retiros del Mercado

Acetato de Ulipristal. **Se suspende la licencia de Esmya (acetate de ulipristal)**

*Europeanpharmaceutical Review*, 20 de marzo de 2020

<https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/news/115583/licence-of-esmya-ulipristal-acetate-suspended/>

Traducido por Salud y Fármacos

La Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido (MHRA) ha anunciado la suspensión de la

licencia de Esmya (acetato de ulipristal), por su riesgo de producir lesiones hepáticas graves.

La agencia ha recomendado que los profesionales de la salud se comuniquen lo antes posible con las pacientes tratadas con Esmya para los síntomas de los fibromas uterinos, y les aconsejen suspender el tratamiento. Dijo que ha suspendido la licencia de Esmya para proteger la salud pública, mientras se realiza una revisión de seguridad y tras haberse detectado otro caso de lesión hepática que requiere un trasplante.

El acetato de ulipristal 5 mg estaba autorizado para tratar los síntomas de los fibromas uterinos de intensidad moderada a severa en las mujeres que no habían alcanzado la menopausia.

El 9 de marzo de 2020, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) inició una revisión de Esmya tras la aparición de un nuevo caso de insuficiencia hepática que requiere un trasplante de hígado. Este caso ocurrió a pesar de que la paciente y el médico se apegaron a las recomendaciones para minimizar el riesgo de lesión hepática que se hicieron tras concluir la revisión previa, es decir, medir la función hepática antes y durante el tratamiento y si se detectan niveles elevados de enzimas hepáticas suspenderlo inmediatamente.

Este es el quinto caso de lesión hepática que requiere un trasplante de hígado que se ha informado a nivel mundial entre las mujeres que reciben Esmya, dijo la agencia.

La MHRA dijo además que, para proteger la salud pública, durante la revisión de los datos, en el Reino Unido se suspenderán todos los permisos de comercialización de todos los productos que contienen acetato de ulipristal 5mg para tratar los fibromas uterinos. Las pacientes que están tomando Esmya para tratar los fibromas uterinos deben dejar de tomarlo, y ninguna paciente nueva debe iniciar tratamiento. También dijo que, cuando se termine la revisión comunicará las recomendaciones.

También se solicitó el retiro de Esmya de las farmacias, de lo mayoristas y de los pacientes y pidió al fabricante que el 23 de marzo de 2020 enviara una carta a los prescriptores y dispensadores del Reino Unido.

La agencia dice que desde que se autorizó el medicamento hasta la fecha, ha recibido 19 informes sospechosos de trastornos hepáticos asociados al uso de Esmya en el Reino Unido; ningún informe de trasplante de hígado o muerte. En 2019 se dispensaron en el Reino Unido aproximadamente 2.865 tratamientos de Esmya.

Etiquetas: acetato de ulipristal, Esmya, licencia

#### **Olaratumab: retirado el permiso de comercialización concedido erróneamente**

*Revue Prescrire* 2019; 39(434):943-944

Traducido por Salud y Fármacos

- El olaratumab se retiró a nivel mundial por falta de eficacia. Este fármaco fue autorizado, en 2016, para tratar el sarcoma de tejidos blandos con base en los resultados de un único ensayo con fines exploratorios de fase II.

Olaratumab es un anticuerpo monoclonal y un antagonista del receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR-alfa), que se expresa en particular en la superficie de las células tumorales. A mediados de 2019, la Comisión Europea retiró el permiso de comercialización de olaratumab (Lartruvo<sup>o</sup>, que no se llegó a comercializar en Francia) para el tratamiento del sarcoma de tejidos blandos [1]. La compañía farmacéutica, Lilly, anunció la retirada a nivel mundial de este fármaco [2]. A principios de 2019, las agencias reguladoras de medicamentos de

Europa y EE UU, la EMA y la FDA, informaron sobre los resultados de la reevaluación del balance riesgo-beneficio de olaratumab, y recomendaron que no se iniciara el tratamiento con este fármaco en ningún paciente nuevo [3, 4].

En la Unión Europea, este fármaco recibió un permiso de comercialización condicional en 2016, con base en los resultados de un único ensayo de fase II, es decir, un ensayo exploratorio. Dicho ensayo fue diseñado para generar hipótesis para realizar pruebas posteriores en ensayos de fase III de más tamaño y generar un mayor nivel de evidencia [3, 5, 6].

El Comité de Transparencia de la Autoridad Nacional de Salud de Francia adoptó en 2018 una postura prudente, y emitió una opinión desfavorable sobre el reembolso de Lartruvo por parte del sistema nacional de seguro de salud. El Comité consideró que los datos procedentes del ensayo de fase II eran insuficientes para evaluar el efecto de olaratumab en combinación con doxorubicina, un fármaco citotóxico que pertenece a la clase de las antraciclinas, y también tuvo en cuenta la disponibilidad de otras opciones terapéuticas. Identificó numerosos sesgos metodológicos, criticó la medida de impacto principal que se había elegido (que no fue la supervivencia general), destacó el pequeño número de participantes en este ensayo de fase II (133 pacientes) y observó el exceso de efectos adversos graves en el grupo de doxorubicina + olaratumab en comparación con el grupo de doxorubicina en monoterapia (a) [5].

La decisión de la Unión Europea de retirar el permiso de comercialización se basó en los resultados preliminares del ensayo clínico de fase III, "Announce", que se realizó en el contexto de que el permiso de comercialización era condicional. En este ensayo, en el que el criterio de valoración principal fue la supervivencia general, la adición de olaratumab a doxorubicina no prolongó la supervivencia en comparación con doxorubicina en monoterapia. Las reacciones de hipersensibilidad y los trastornos cardíacos fueron más frecuentes en el grupo de olaratumab + doxorubicina en comparación con el grupo de doxorubicina en monoterapia [1, 3].

Desde 2016, en la Unión Europea, unos 1.000 pacientes han estado expuestos a este fármaco ineficaz y a sus efectos adversos graves, provocando un gasto estimado en 450 millones de euros durante el período que estuvo comercializado el fármaco, un poco más de 2 años, una suma que podría haberse utilizado mejor [1, 3, 7].

Este ejemplo muestra una vez más que los pacientes están en riesgo cuando se concede una autorización de comercialización a partir de un único ensayo, más aún cuando es débil, con un criterio de valoración cuestionable y para una indicación clínica donde hay otras opciones terapéuticas disponibles.

A la luz de los datos de la evaluación de olaratumab y la opinión del Comité de Transparencia Francés, sobre la baja probabilidad de su reembolso por el sistema nacional del seguro de salud, *Prescrire* ha decidido no realizar su propio análisis.

#### **Referencias seleccionadas de la búsqueda bibliográfica de Prescrire**

1. European Commission "SCP-Lartruvo" 9 de noviembre de 2016 + "Décision d'exécution de la Commission du 19.7.2019 retirant (...) l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle du médicament orphelin (...) "Lartruvo - olaratumab"" + "Annexe" 19 de julio de

- 2019: 43 páginas.
2. APM “Dans la vie de l’industrie (...) Lilly – cancer – patients – usagers” 25 de abril de 2019: 2 páginas.
  3. EMA “No new patients should start treatment with Lartruvo after study shows cancer medicine does not prolong life” 23 de enero de 2019 + “EMA recommends withdrawal of marketing authorization for cancer medicine Lartruvo” 26 de abril de 2019: 6 páginas.
  4. FDA “FDA grants accelerated approval to new treatment for advanced soft tissue sarcoma” 19 de octubre de 2016 + “Update” 24 de enero de 2019: 4 páginas.
  5. HAS – Commission de la transparence “Avis-Lartruvo” 30 de mayo de 2018: 21 páginas.
  6. Prescrire Editorial Staff “Conditional Marketing Authorisation: based on very little data” *Prescrire Int* 2018; 27 (190): 54.
  7. Scrip “Lartruvo could be a failure of the drug, the design or the disease” 7 de junio de 2019: 3 páginas.

Etiquetas: olaratumab, licencia, sarcoma

### Ranitidina. La FDA solicita el retiro del mercado de todos los productos hechos a base de ranitidina (Zantac)

FDA, 1 de abril de 2020

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/la-fda-solicita-el-retiro-del-mercado-de-todos-los-productos-hechos-base-de-ranitidina-zantac>

*La FDA alerta a los consumidores, pacientes y profesionales de la salud después de que nuevos estudios realizados por la FDA muestran riesgos a la salud pública*

La FDA anunció hoy que les está solicitando a los fabricantes que retiren del mercado inmediatamente todos los medicamentos recetados y de venta libre hechos a base de ranitidina. Esta es la más reciente medida de una investigación en curso (<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-and-press-announcements-ndma-zantac-ranitidine>) de una impureza conocida como N-nitrosodimetilamina (NDMA, por sus siglas en inglés) en medicamentos hechos a base de ranitidina (comúnmente conocidos por el nombre de marca Zantac). La agencia ha determinado que la impureza en algunos productos hechos a base de ranitidina aumenta con el tiempo y cuando se almacena a temperaturas superiores a la temperatura ambiente, y puede resultar en la exposición de los consumidores a niveles inaceptables de esta impureza. Como resultado de esta solicitud de retiro inmediato del mercado, los productos hechos a base de ranitidina no estarán disponibles para recetas nuevas o existentes, o medicamentos de venta libre en EE.UU.

“La FDA está comprometida a asegurar que los medicamentos que los estadounidenses ingieren sean seguros y eficaces. Hacemos el máximo esfuerzo para investigar los posibles riesgos a la salud y ofrecer nuestras recomendaciones al público basándonos en los mejores conocimientos científicos disponibles. No observamos niveles inaceptables de NDMA en muchas de las muestras que analizamos. Sin embargo, como no sabemos cómo o por cuánto tiempo el producto puede haber estado almacenado, decidimos que no debe estar disponible para los consumidores y pacientes a menos que se pueda asegurar su calidad,” dijo Janet Woodcock, M.D., Directora del Centro de evaluación e investigación de medicamentos de la FDA. La FDA continuará con sus esfuerzos para asegurar que las impurezas en otros medicamentos no excedan los límites aceptables para que los

pacientes puedan continuar tomando sus medicamentos sin preocupación.”

La NDMA es probablemente un agente cancerígeno humano (una sustancia que puede causar cáncer). Durante el verano de 2019, la FDA tomó consciencia de pruebas por parte de laboratorios independientes que encontraron NDMA en la ranitidina. Bajos niveles de NDMA son ingeridos comúnmente en la dieta; por ejemplo, la NDMA está presente en alimentos y el agua. No se espera que estos bajos niveles den lugar a un aumento en el riesgo de cáncer. Sin embargo, niveles de exposición continuos más altos pueden aumentar el riesgo de cáncer en humanos. La FDA realizó pruebas de laboratorio exhaustivas y encontró bajos niveles de la NDMA en la ranitidina. En ese momento, la agencia no tenía suficiente evidencia científica para recomendarles a los consumidores que continuaran tomando o que dejaran de tomar los medicamentos hechos a base de ranitidina, continuó con la investigación y alertó al público en [septiembre de 2019](#) de los posibles riesgos y a que considerara tratamientos de venta libre o recetados alternativos.

Las nuevas pruebas y análisis realizados por la FDA, impulsados por los laboratorios de terceras partes, confirmaron que los niveles de ranitidina aumentan incluso bajo condiciones de almacenaje normales, y se encontró que los niveles de la NDMA aumentan considerablemente en las muestras que se almacenan a temperaturas superiores, incluyendo las temperaturas a las que el producto puede ser expuesto durante su distribución y manejo de los consumidores. Las pruebas también mostraron que a medida que el producto a base de ranitidina envejece, o que el periodo de tiempo desde que fue fabricado se alarga, más alto es el nivel de la NDMA. Estas condiciones pueden elevar el nivel de la NDMA en el producto hecho a base de ranitidina sobre el nivel de ingesta diaria aceptable.

Con el aviso de hoy, la FDA está enviando cartas a todos los fabricantes de productos hechos a base de ranitidina solicitando que retiren sus productos del mercado. La FDA también está alertando a los consumidores que toman productos hechos a base de ranitidina de venta libre a que dejen de tomar las tabletas o líquido que tengan en casa, los desechen de forma adecuada y no los compren más; los consumidores que deseen continuar tratando su condición, deben considerar el uso de otros productos de venta libre aprobados. Los pacientes que toman productos hechos a base de ranitidina recetados deben hablar con su profesional de atención médica sobre otras opciones de tratamiento antes de dejar de tomar el medicamento, ya que hay varios medicamentos aprobados para el mismo uso o uso similar como los productos hechos a base de ranitidina que no tienen los mismos riesgos debido a la NDMA. Hasta la fecha, las pruebas de la FDA no han encontrado la NDMA en famotidina (Pepcid), cimetidina (Tagamet), esomeprazol (Nexium), lansoprazol (Prevacid) o omeprazol (Prilosec).

Ante la pandemia actual del COVID-19, la FDA les recomienda a los pacientes y consumidores que no lleven sus medicamentos a un lugar que acepte devoluciones, sino que sigan las instrucciones específicas de desecho en la [guía del medicamento o el folleto adjunto](#) (<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/medication-guides>) o que sigan las medidas que la agencia recomienda (<https://www.fda.gov/drugs/safe-disposal>

[medicines/disposal-unused-medicines-what-you-should-know](#)), las cuales incluyen maneras para desechar de manera segura en casa estos medicamentos.

La FDA continúa la revisión, vigilancia y cumplimiento en curso y los esfuerzos para asegurar la calidad farmacéutica de todos los sectores de productos, y continuará trabajando con los fabricantes de medicamentos para asegurar medicamentos

seguros, eficaces y de alta calidad para el público estadounidense.

La FDA alienta a los profesionales de atención médica y a los pacientes a reportar reacciones adversas o problemas de calidad con cualquier medicamento para humanos al programa sobre reportes de las agencias reguladoras respectivas.

Etiquetas: ranitidina, cancerígeno, retiro del mercado

## Solicitudes y Cambios al Etiquetado/Ficha Técnica

**Beovu. Novartis confirma con una nueva advertencia que los efectos colaterales de los medicamentos oculares son reales** (*Eye drug side effects are real, Novartis confirms in new warning*)

Jonathan Gardner

*BiopharmaDive*, 8 de abril de 2020

<https://www.biopharmadive.com/news/novartis-beovu-safety-fda-eylea-regeneron/575816/>

Traducido por Salud y Fármacos

### Resumen de Dive:

- Novartis emitirá nuevas advertencias por los efectos colaterales para la visión de su nuevo medicamento Beovu, tras haber hecho una revisión de los datos de seguridad reportados por los médicos.
- Según Novartis, en marzo se informaron bloqueos arteriales, inflamación de los vasos sanguíneos o pérdida de visión grave en aproximadamente 10 de cada 10.000 inyecciones. La farmacéutica solicitará a la FDA y a otros reguladores que agreguen nueva información a la etiqueta del producto, lo que podría resultar en una advertencia de "recuadro negro".
- Novartis quería competir con Eylea de Regeneron en el tratamiento de la degeneración macular "húmeda" o DMAE. El anuncio del jueves llevó a Kennen MacKay, analista de RBC Capital Markets, a predecir que el anuncio "probablemente limitará, en gran medida, el uso de Beovu a los rincones del nicho" del mercado de la atención ocular.

### Perspectiva de Dive:

Eylea y Beovu tratan la DMAE húmeda, un problema que resulta del crecimiento de vasos sanguíneos anormales en el ojo y del bloqueo de la proteína que estimula la formación de nuevos vasos sanguíneos.

Novartis esperaba ganar participación en el mercado que tiene Regeneron al ofrecer un producto que requería inyecciones oculares menos frecuentes administradas por médicos (cada dos o tres meses) en comparación con el intervalo máximo de cada dos meses con el que se administra Eylea.

Pero ahora, las preocupaciones sobre la seguridad de Beovu dificultan mucho más la tarea de Novartis. La compañía farmacéutica suiza lanzó Beovu en octubre de 2019, y para fin de año había registrado ventas por US\$35 millones.

En el momento de su lanzamiento, algunos analistas argumentaron que el programa de inyecciones menos frecuentes,

según la etiqueta, limitaría el número de pacientes elegibles porque algunos necesitan tratamiento mensual para controlar su enfermedad. Además, cuando se comercializó, los analistas ya habían identificado que su seguridad era un problema, porque la etiqueta original advierte sobre la inflamación y la inmunogenicidad.

La pandemia de coronavirus, mientras tanto, ha pesado especialmente en el mercado de la oftalmología, ya que algunos pacientes son reacios a visitar a los médicos por miedo a la infección. En el caso específico de Beovu, la necesidad de monitorear a los pacientes después de la inyección ha significado que "esencialmente el inicio de tratamientos con Beovu se detuviera", afirmó el analista de Bernstein Ronny Gal en una nota reciente a los clientes.

En su nueva revisión de los informes de eventos adversos posteriores a la comercialización, Novartis encontró oclusión de la arteria retiniana, inflamación de los vasos sanguíneos oculares, que se conoce como vasculitis, o pérdida severa de la visión en entre 8,75 y 10,08 de cada 10.000 inyecciones administradas durante cinco semanas, es decir entre el 28 de febrero y el 27 de marzo.

Los eventos que causaron pérdida grave de la visión, como uveítis o cataratas, fueron los más comunes, con una incidencia que alcanzó 4,03 eventos por 10.000 inyecciones en la semana del 6 de marzo.

MacKay, de RBC, escribió que los casos de pérdida de visión grave y vasculitis deberían ser objeto de mayor escrutinio por parte de la FDA, porque no se han informado con Eylea ni con otros medicamentos que afectan el mismo proceso biológico como Lucentis de Roche y Novartis, y Avastin de Roche, cuando se usa fuera de etiqueta.

Novartis dijo que trabajará con la FDA, la Agencia Europea de Medicamentos y otros reguladores nacionales para enmendar la etiqueta del producto, así como cambiar los protocolos de los ensayos clínicos en curso para prevenir tales eventos adversos. Los investigadores deberán informar a los participantes sobre el riesgo recientemente identificado y pedirles su consentimiento para permanecer en los ensayos.

Etiquetas: degeneración macular, Eylea, Beovu, Novartis, Regeneron

**La hidroxicloroquina ya no está aprobada, ni siquiera un poquito, para el COVID-19: no ha mostrado ningún beneficio en estudio tras estudio, y la FDA ya ha tenido suficiente.**

*(HCQ no longer approved even a little for COVID-19— Study after study showed no benefit, and now the FDA has had enough)*

Molly Walker

MedPage Today, 15 de junio de 2020

<https://www.medpagetoday.com/infectiousdisease/covid19/87066>

Traducido por Salud y Fármacos

La FDA anuló la autorización de uso de emergencia (AUE) de la hidroxicloroquina (HCQ) para tratar a pacientes con COVID-19, porque preocupa su eficacia y los riesgos asociados con su uso, y ha dicho que el medicamento ya no cumple con los criterios para una AUE (<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/actualizacion-sobre-el-coronavirus-covid-19-la-fda-revoca-la-autorizacion-de-uso-de-emergencia-para>)

"La agencia determinó que los criterios legales para emitir una AUE ya no se cumplen", según un comunicado de la FDA. Es poco probable que tanto la hidroxicloroquina como un medicamento antipalúdico relacionado, la cloroquina (CQ), sean efectivos en el tratamiento del COVID-19, los usos descritos en la AUE, continuó el comunicado.

Además, la FDA ahora dice que los beneficios del medicamento "ya no superan sus posibles riesgos", y cita los eventos adversos cardíacos graves que se asocian con el medicamento.

"Esto garantiza la revocación de la AUE para la HCQ y la CQ en el tratamiento de COVID-19", dijo la agencia.

Una carta de la FDA dirigida a la Autoridad de Investigación y Desarrollo Biomédico Avanzado (Biomedical Advanced Research and Development Authority BARDA) explica con detalle las preocupaciones de la FDA, (<https://www.fda.gov/media/138945/download>), incluyendo que es improbable que los regímenes de dosificación sugeridos "tengan un efecto antiviral", y que "la disminución de la eliminación viral" que en algunos estudios observacionales se ha atribuido al tratamiento con estos medicamentos, "no se ha podido replicar de manera consistente".

Si bien las pautas actuales de la FDA no recomiendan el uso de estos medicamentos fuera de un ensayo clínico aleatorizado, la FDA también señaló datos recientes de un gran ensayo clínico (<https://www.medpagetoday.com/infectiousdisease/covid19/86932>) que no muestran "evidencia de beneficio" de la hidroxicloroquina en la mortalidad, ni en la duración de la estancia hospitalaria, ni en la necesidad de ventilación mecánica entre los pacientes con COVID-19.

La FDA originalmente otorgó una AUE a HCQ el 28 de marzo de 2020.

Este puede ser el final de un medicamento controvertido como terapia COVID-19; estudio tras estudio este medicamento no ha aportado ningún beneficio a los pacientes hospitalizados ni como profilaxis posterior a la exposición (<https://www.medpagetoday.com/infectiousdisease/covid19/86869>). Permanecerá disponible para las afecciones previamente

aprobadas, que incluyen la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico, así como la malaria, y a discreción de los médicos se podrá recetar fuera de etiqueta. Sin embargo, sin la AUE puede ser más difícil asegurar el reembolso de terceros para su uso en los casos de COVID-19, y si los pacientes sufren eventos adversos los litigios por negligencia serían más fáciles de ganar. Además, con esto se acabará el acceso a la HCQ y CQ de la Reserva Estratégica Nacional para su uso en pacientes con COVID-19.

Un documento de Preguntas Frecuentes publicado por la FDA (<https://www.fda.gov/media/138946/download>) señaló que los pacientes que están recibiendo tratamiento con HCQ pueden terminar su tratamiento, "en la medida en que el médico tratante lo considere necesario". El documento agregó que continuarán los ensayos clínicos que estudian si la HCQ y la CQ pueden beneficiar a los pacientes con COVID-19.

Y en un anuncio separado, la FDA advirtió a los proveedores de atención médica sobre una posible interacción farmacológica cuando se administra conjuntamente sulfato de HCQ o fosfato de CQ y el antiviral remdesivir para tratar a pacientes graves, hospitalizados con COVID-19, y dijo que "puede reducir la actividad antiviral de remdesivir".

La agencia dijo que revisó una hoja informativa sobre remdesivir para los profesionales de la salud, que recibió una AUE en mayo para el tratamiento de pacientes con COVID-19, y recomendó no administrar conjuntamente remdesivir y sulfato HCQ o fosfato CQ a pacientes con COVID-19.

Etiquetas: hidroxicloroquina, FDA, COVID-19, autorización uso emergencia

**La FDA debe advertir a los pacientes y a los médicos sobre las complicaciones potencialmente mortales de los medicamentos de uso frecuente para tratar la diabetes. Se han producido daños graves por no reconocer adecuadamente los riesgos para los pacientes con diabetes tipo 1.** (*FDA must warn patients, doctors of potentially deadly complications from common diabetes drugs. failure to adequately acknowledge risks to type 1 diabetes patients has led to serious patient harms*)

Comunicado de Prensa

Public Citizen, 24 de junio de 2020

La FDA debe exigir inmediatamente etiquetas de advertencia mucho más fuertes para los medicamentos contra la diabetes tipo 2 conocidos como inhibidores de SGLT2, ya que pueden producir cetoacidosis diabética potencialmente mortal en los pacientes con diabetes tipo 1, para quienes estos medicamentos no están aprobados, dijo Public Citizen en una solicitud a la agencia.

Ocho estudios clínicos aleatorizados, controlados con placebo, realizados por la industria farmacéutica han encontrado que los inhibidores de la SGLT2 más que triplican el riesgo de cetoacidosis diabética en los pacientes con diabetes tipo 1, lo que puede producir a una lesión renal aguda, insuficiencia respiratoria y muerte. Aunque estos estudios tenían como objetivo obtener la aprobación de la FDA para el tratamiento de

pacientes con diabetes tipo 1, a pesar de sus peligros inaceptables, muchos médicos recetan estos medicamentos fuera de etiqueta para dichos pacientes.

La FDA ha recibido, desde 2013, 550 informes de cetoacidosis diabética en pacientes con diabetes tipo 1 que recibieron tratamiento con estos medicamentos. La mayoría de estos casos resultaron en hospitalización (411 casos), y muchos se consideraron potencialmente mortales (68 casos). La petición solicita a la FDA que actualice significativamente la inadecuada advertencia sobre este riesgo y la reemplace con una advertencia prominente de recuadro negro, la advertencia más fuerte que la agencia puede requerir para cualquier medicamento. Esta advertencia debe indicar explícitamente que estos medicamentos nunca deben usarse para tratar a los pacientes con diabetes Tipo 1.

Estos riesgos bien documentados han hecho que la agencia rechace las solicitudes que habían hecho ambas compañías para que autorizaran la comercialización de los inhibidores de la SGLT2 para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 1. Los inhibidores de SGLT2 que la FDA ha aprobado únicamente para

la diabetes tipo 2 incluyen a la canagliflozina (Invokana), dapagliflozina (Farxiga), empagliflozina (Jardiance) y ertugliflozina (Steglatro).

"Durante varios años, la FDA ha ido siendo cada vez más consciente de que estos medicamentos, cuando se prescriben a pacientes con diabetes tipo 1 provocan una cetoacidosis diabética grave que pone en peligro su vida", dijo el Dr. Sidney Wolfe, fundador y asesor principal de Public Citizen's Health Research Group, quien redactó el borrador de la petición. "Deberían haberlo hecho hace mucho tiempo, pero la agencia debe oponerse explícitamente al uso de estos medicamentos para pacientes con diabetes tipo 1 añadiendo una advertencia de recuadro prominente. Más retrasos garantizan más casos de cetoacidosis diabética inducida por fármacos que son prevenibles en estos pacientes".

Lea el informe complete en inglés en este enlace.  
<https://default.salsalabs.org/Tf7996c83-1b36-40d3-a07f-c868e84fffa6/d5703049-42c4-45ee-b1c8-efe57050d914>

Etiquetas. Diabetes, inhibidores de SGLT2, eventos adversos

## Reacciones Adversas e Interacciones

### Cloroquina/Hidroxiclороquina: precauciones y vigilancia de posibles reacciones adversas en pacientes con COVID-19

AEMPS, 22 de abril, actualizado 14 de mayo de 2020

[https://www.aemps.gob.es/informa/notas\\_informativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2020-seguridad-1/cloroquina-hidroxiclороquina-precauciones-y-vigilancia-de-posibles-reacciones-adversas-en-pacientes-con-covid-19/](https://www.aemps.gob.es/informa/notas_informativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2020-seguridad-1/cloroquina-hidroxiclороquina-precauciones-y-vigilancia-de-posibles-reacciones-adversas-en-pacientes-con-covid-19/)

- Estos medicamentos pueden ocasionar trastornos del ritmo cardíaco, específicamente prolongación del intervalo QT del ECG. Este riesgo aumenta con dosis altas y cuando se administra con otros medicamentos que también comparten este posible riesgo como azitromicina.
- No es aconsejable por tanto la combinación de cloroquina o hidroxiclороquina con otros medicamentos que comparten el riesgo de prolongar el intervalo QT del ECG, especialmente en pacientes con factores de riesgo de un intervalo QT prolongado. En caso de necesitar administrarlo en alguna de estas condiciones, se realizará una vigilancia estrecha del paciente.
- Se recomienda Informar a los pacientes que comienzan el tratamiento sobre los posibles signos y síntomas que sugieren un trastorno del ritmo recomendándoles que consulten con el médico que les realiza el seguimiento en caso de que aparezcan.
- También pueden aparecer trastornos neuropsiquiátricos graves, principalmente al inicio del tratamiento, por lo que se debe extremar la precaución y la vigilancia de cualquier cambio en el comportamiento de los pacientes en tratamiento. (ver al final de la nota esta actualización).

### Información para profesionales sanitarios

Actualmente ningún ensayo clínico controlado y aleatorizado ha demostrado la eficacia de estos medicamentos para el tratamiento de pacientes con COVID-19. Hasta el momento, la información disponible sobre su acción antiviral procede de estudios in vitro y series de pacientes con limitaciones de tamaño y metodología<sup>2</sup>. Se están llevando a cabo diferentes estudios para evaluar su eficacia y seguridad frente al SARS-CoV-21.

No obstante, aunque los datos son limitados, cloroquina/hidroxiclороquina constituyen un potencial tratamiento para COVID-19 y se están utilizando en la práctica clínica de forma extensa en estos pacientes, a dosis superiores a las recomendadas en sus indicaciones autorizadas y frecuentemente en asociación con azitromicina.

Es conocido que hidroxiclороquina puede prolongar el intervalo QT del electrocardiograma (ECG). Este riesgo aumenta con dosis altas y con el uso simultáneo de azitromicina u otros medicamentos con potencial de prolongar el intervalo QT<sup>4</sup> y los resultados de un estudio reciente realizado en pacientes infectados por SARS-CoV-2 sugieren lo mismo<sup>3</sup>.

Su uso por tanto no es recomendable en pacientes con factores que aumentan el riesgo de prolongación del intervalo QT tales como síndrome congénito de intervalo QT largo, desequilibrio hidroelectrolítico no corregido o en tratamiento simultáneo con medicamentos que pueden alargar el intervalo QT del ECG. En caso de administrarse, se deberá extremar la precaución, realizando un seguimiento estrecho del paciente.

Los casos graves de alteraciones cardíacas notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia indican que estos pacientes recibían de forma concomitante otros medicamentos que pueden prolongar el QT, siendo el más frecuente la azitromicina, o se

administraban a dosis muy altas mantenidas de hidroxiclороquina.

Cloroquina e hidroxiclороquina también tienen otros riesgos potenciales, entre los que cabe destacar la hipoglucemia, los trastornos digestivos y los neuropsiquiátricos<sup>2,5</sup>. Para una mayor información se recomienda consultar la ficha técnica de los medicamentos que está disponible en el Centro de información online de medicamentos de la AEMPS (CIMA), y en la información sobre tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2 que se actualiza periódicamente.

También se aconseja, como medida de precaución, revisar la medicación de los pacientes evitando aquellos medicamentos que no se consideren necesarios en estos momentos.

- No se aconseja la combinación de cloroquina o hidroxiclороquina con otros medicamentos que comparten el riesgo de prolongar el intervalo QT del ECG, especialmente en pacientes con factores de riesgo de un intervalo QT prolongado. En caso de necesitar administrarlo en alguna de estas condiciones, se realizará una vigilancia estrecha del paciente.
- Informar del riesgo de alteraciones del ritmo cardíaco y de su sintomatología a los pacientes en tratamiento extrahospitalario con cloroquina/hidroxiclороquina, recomendándoles que consulten con el médico en caso de que aparezcan.

Actualización, 14 de mayo de 2020

### Trastornos neuropsiquiátricos

Como se ha indicado anteriormente en esta nota, cloroquina e hidroxiclороquina pueden producir trastornos neuropsiquiátricos, entre ellos cuadros agudos de psicosis, intento de suicidio o suicidio consumado.

En pacientes tratados con hidroxiclороquina para el tratamiento de la COVID-19 también se han notificado algunos casos graves de este tipo. En ellos, los trastornos en el comportamiento aparecieron principalmente durante los primeros días de tratamiento y, o bien se habían descartado los antecedentes psiquiátricos o se desconocía esta información. Prácticamente la totalidad de los pacientes recibieron una dosis inicial de 800 mg el primer día seguida de una dosis de 400 mg diarios.

Aunque en la aparición de estos cuadros psiquiátricos pueden influir otros factores que pueden estar presentes en cada paciente como por ejemplo la propia enfermedad<sup>6</sup>, estas reacciones están descritas para cloroquina/hidroxiclороquina.

Se considera que estas reacciones adversas son poco frecuentes. En la bibliografía se han descrito trastornos psiquiátricos con el uso de estos medicamentos para las indicaciones autorizadas, entre ellos agitación, insomnio, confusión, manía, alucinaciones, paranoia, depresión, catatonía, psicosis e ideación suicida. Estos efectos pueden aparecer a cualquier edad, durante el uso agudo o crónico, y en pacientes con o sin antecedentes de enfermedad psiquiátrica<sup>5,7-9</sup>. Se desconoce si son reacciones adversas dependientes de la dosis.

En las fichas técnicas de los medicamentos que contienen hidroxiclороquina la información sobre psicosis, conducta suicida o comportamientos autolesivos no es homogénea, pero en todas figura la psicosis como posible reacción adversa y algunas mencionan comportamientos autolesivos o suicidas. En la ficha técnica del medicamento que contiene cloroquina se menciona psicosis como reacción adversa de frecuencia rara. Esta información se está revisando.

- Se recomienda a los profesionales sanitarios extremar la precaución y la vigilancia de la posible aparición de cambios en el comportamiento de los pacientes tratados con cloroquina o hidroxiclороquina por COVID-19, advirtiendo a los pacientes y/o sus familiares que consulten con su médico ante cualquier signo que sugiera un cambio de comportamiento en el paciente.

### Referencias

1. Registro Español de Ensayos clínicos (REEC). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (<https://reec.aemps.es>).
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2.
3. Jennifer C.E. Lane MRCS y cols. Safety of hydroxychloroquine, alone and in combination with azithromycin, in light of rapid wide-spread use for COVID-19: a multinational, network cohort and self-controlled case series study. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20054551>.
4. Fármacos que prolongan el intervalo QT. Boletín terapéutico Andaluz 2017; 32(2). CADIME, Escuela Andaluza de Salud Pública.
5. David N. Juurlink. Safety considerations with chloroquine, hydroxychloroquine and azithromycin in the management of SARS-CoV-2 infection. <https://www.cmaj.ca/content/early/2020/04/08/cmaj.200528>
6. Gunnell D, Appleby L, Arensman E, Hawton K, John A, Kapur N. Suicide risk and prevention during the COVID-19 pandemic. The Lancet Psychiatry 2020 Published online April 21, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30171-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30171-1)
7. Gonzalez-Nieto JA; Costa-Juan E. Psychiatric symptoms induced by hydroxychloroquine. Lupus 2015 (24); 339-340
8. Pinho de Oliveira N, de Mello A, Ornelas AC, Pinho de Oliveira C, Egido A, Cardoso A. Anxiety, depression and suicidal ideation in patients with rheumatoid arthritis in use of methotrexate, hydroxychloroquine, leflunomide and biological drugs. Comprehensive Psychiatry 2013 (54); 1185-1189
9. Bogaczewicz A, Sobów T. Psychiatric adverse effects of chloroquine. Psychiatr Psychol Klin. 2017; 17: 111-4

Etiquetas: Cloroquina, hidroxiclороquina, Covid -19, eventos adversos

### Impacto grave y potencialmente letal de la hidroxiclороquina y la azitromicina (*Serious and potentially lethal impact of hydroxychloroquine and azithromycin*)

American Heart Association  
Medicalxpress, 25 de mayo de 2020

<https://medicalxpress.com/news/2020-05-potentially-lethal-impact-hydroxychloroquine-azithromycin.html>

Traducido por Salud y Fármacos

Según un análisis de una gran base de datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre las reacciones adversas a medicamentos, que se publicó el 24 de mayo en Circulation, el diario insignia del American Heart Asociación, la

hidroxicloroquina y la azitromicina pueden afectar gravemente el sistema cardiovascular, y su combinación es potencialmente letal.

El estudio, "Toxicidades cardiovasculares asociadas con la hidroxicloroquina y la azitromicina: un análisis de la base de datos de farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud (Cardiovascular toxicities associated with hydroxychloroquine and azithromycin: An analysis of the World Health Organization Pharmacovigilance Database)", es un metaanálisis retrospectivo y observacional de una base de datos de la OMS que incluye más de 21 millones de informes de eventos adversos, atribuidos a todas las clases de medicamentos en más de 130 países, que habían sido reportados entre el 14 de noviembre de 1967 y el 1 de marzo de 2020, principalmente antes de la pandemia de COVID-19.

El estudio comparó las reacciones adversas de tipo cardiovascular a los medicamentos (CV-ADR) entre los pacientes tratados con hidroxicloroquina, azitromicina o una combinación de ambos, con las producidas por todos los demás medicamentos cardiovasculares incluidos en la base de datos. Se ha propuesto el uso de la hidroxicloroquina y la azitromicina, solas o en combinación, para el tratamiento de pacientes con COVID-19.

De los más de 21 millones de informes de casos de reacciones adversas a medicamentos, los investigadores extrajeron los informes de casos atribuidos a la hidroxicloroquina y la azitromicina, solas o en combinación:

- 76.822 informes de eventos adversos se asociaron con la hidroxicloroquina sola, y en el 28,4% de esos casos (21.808) se sospechó que la hidroxicloroquina se asociaba al evento adverso;
- 89.692 informes de eventos adversos se asociaron con la azitromicina sola, y en el 60,8% de esos casos (54.533), se sospechó que la azitromicina estaba asociada con el evento adverso; y
- 607 informes de eventos adversos se asociaron con la combinación de ambos medicamentos.

El análisis encontró:

- En comparación con todos los demás medicamentos, el consumo de hidroxicloroquina sola o de azitromicina sola se asoció de forma estadísticamente significativa con una prolongación del espacio QT (LQT) y / o taquicardia ventricular, incluyendo Torsades-de-Pointes (TdP / VT).
- La hidroxicloroquina también se asoció significativamente con el desarrollo de trastornos de la conducción (bloqueo auriculoventricular y bloqueo de rama) e insuficiencia cardíaca.
- La monoterapia con azitromicina se asoció con mayor número de informes de LQT y / o TdP / VT que el tratamiento con hidroxicloroquina sola (0,8% frente a 0,3%, respectivamente).

- La combinación de hidroxicloroquina y azitromicina se asoció con un mayor número de informes de LQT y / o TdP / VT que cualquiera de los medicamentos solos (0,6% vs. 1,5%, respectivamente).
- Con estos medicamentos no se encontraron asociaciones significativas de ningún otro evento cardiovascular adverso, incluyendo la isquemia cardíaca y la miocarditis.
- La proporción de casos que resultaron en muerte por TdP / VT fue 8,4% (7/83) con el consumo de hidroxicloroquina, y 20,2% (52/257) con el tratamiento con azitromicina, vs. 0% (0/53) y 5,4% (12 / 223) para LQT sin TdP / VT con los tratamientos de hidroxicloroquina y azitromicina, respectivamente.

Los investigadores concluyen que "los informes de efectos proarritmogénicos cardíacos agudos potencialmente letales [que promueven ritmos cardíacos irregulares] se han descrito principalmente con la azitromicina, pero también con la hidroxicloroquina. Su combinación produjo una señal aún más fuerte. La exposición prolongada, durante varios meses, a la hidroxicloroquina también se asoció con insuficiencia cardíaca potencialmente letal. Si bien el número absoluto de casos fue bajo, es importante tener en cuenta estas reacciones adversas cardiovasculares en el contexto de los pacientes con COVID-19, que pueden tener otros factores de riesgo para LQT / TdP, incluyendo la inflamación con interleucina-6 elevada, hipocalemia, interacciones con numerosos medicamentos, bradicardia y dosis más altas de hidroxicloroquina".

Como se detalla en la guía conjunta de la American Heart Association del 8 de abril de 2020, "Consideraciones sobre las interacciones farmacológicas sobre el espacio QTc con el tratamiento exploratorio COVID-19 (Considerations for Drug Interactions on QTc in Exploratory COVID-19) (enfermedad por coronavirus 2019)", se sabe que ambos medicamentos pueden producir complicaciones potencialmente graves en las personas con enfermedad cardiovascular, incluyendo el aumento del riesgo de muerte súbita, y no se ha estudiado el efecto de estos dos medicamentos combinados sobre el intervalo QT o el riesgo de arritmia. "La hidroxicloroquina y la azitromicina tienen mayor toxicidad cardiovascular, no deben administrarse fuera de un ensayo clínico, y requieren una vigilancia estrecha y tratamiento cardiovascular adicional", dijo Mariell Jessup, directora científica y médica de la American Heart Association.

Puede obtener más información en: Dan M. Roden et al. Considerations for Drug Interactions on QTc in Exploratory COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) Treatment, *Circulation* (2020). DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047521

Etiquetas: azitromicina, hidroxicloroquina, evento adverso

### Psoriasis inducida por fármacos

*Revue Prescrire* 2018; 39 (432):745-749

Traducido por Salud y Fármacos

### Resumen

- La psoriasis es un trastorno inflamatorio crónico de la piel. Su evolución varía a lo largo de la vida del paciente, con lesiones que a veces persisten durante varios años, intercaladas con

episodios de remisión, regresión o exacerbaciones. Afecta a menudo la calidad de vida de los pacientes. La psoriasis en placas es la forma clínica más común. También puede haber trastornos articulares. La psoriasis pustulosa generalizada y la psoriasis eritrodérmica son formas raras pero graves.

- La psoriasis no tiene una causa conocida, aparte de ciertos fármacos. Se han postulado varias hipótesis, incluyendo factores genéticos, inmunológicos, infecciosos, psicológicos o ambientales.
- A menudo es difícil saber si un fármaco causó o empeoró la psoriasis, especialmente por la semejanza entre la psoriasis inducida por fármacos y la no inducida y el retraso, en ocasiones prolongado, entre la exposición al fármaco y la aparición de este efecto adverso.
- Es frecuente que los síntomas mejoren o se resuelvan tras la retirada del fármaco responsable. Si se sigue utilizando el fármaco causante, los tratamientos para la psoriasis a menudo son poco o nada eficaces.

- Apenas hay datos sobre los mecanismos por los que los fármacos inducen la psoriasis. Muchos fármacos implicados interfieren con el sistema inmune.
- Los principales fármacos conocidos por inducir psoriasis son los betabloqueantes, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los bloqueantes de los receptores de angiotensina II, el litio, los antipalúdicos, los interferones, la terbinafina, los inmunosupresores (como los inhibidores de TNF alfa, abatacept, leflunomida y ustekinumab), los antineoplásicos (como nivolumab e imatinib) y el bupropión.
- Cuando se desarrolla psoriasis, empeora o es resistente al tratamiento, se debe considerar el papel de cualquier fármaco que el paciente esté tomando. La decisión de suspender el fármaco dependerá de la gravedad de los trastornos cutáneos, de lo problemáticos que sean para el paciente y del balance riesgo-beneficio del fármaco causante y las posibles alternativas.

Etiquetas: psoriasis, evento adverso

## Precauciones

### Las benzodiazepinas y algunos medicamentos para la ansiedad y el insomnio aumentan el riesgo de embarazo ectópico (*Benzodiazepinas. Some anxiety, insomnia drugs raise risk of ectopic pregnancy*)

Rosanne Spector

*Scope*, (publicado por Stanford Medicine), 17 de junio de 2020

<https://scopeblog.stanford.edu/2020/06/17/some-anxiety-insomnia-drugs-raise-risk-of-ectopic-pregnancy/>

Traducido por Salud y Fármacos

Según una investigación dirigida por una investigadora de Stanford, Elizabeth Wall-Wieler, consumir benzodiazepinas, como Xanax o Valium, durante los 90 días antes de la concepción aumenta en un 47% el riesgo de embarazo ectópico, una complicación que puede ser mortal. El estudio fue publicado en junio en *Human Reproduction*.

El embarazo ectópico es un embarazo cuyo embrión se asienta fuera del útero, por lo general, se detiene en una trompa de Falopio y nunca continúa hacia el útero. Alrededor de 126.000 o el 2% de los aproximadamente 6,3 millones de los embarazos que se producen anualmente en EE UU son embarazos ectópicos, dijo Wall-Wieler.

Este problema provoca la pérdida del embrión en desarrollo, y si se rompe una trompa de Falopio puede causar una pérdida de sangre potencialmente mortal; entre 6 y 13% de las muertes relacionadas con el embarazo se deben a embarazos ectópicos.

Una de las razones por las que Wall-Wieler centró el estudio en las benzodiazepinas es que se sabe que estos medicamentos aumentan el riesgo de experimentar otros problemas durante el embarazo, incluyendo el aborto espontáneo y el parto prematuro. Otra de las razones fue que estos medicamentos son de uso frecuente, se recetan con frecuencia para los problemas de sueño, la ansiedad, las convulsiones y los espasmos musculares.

Para investigar el impacto de estos medicamentos en el embarazo ectópico, Wall-Wieler y sus colaboradores utilizaron una base de datos de una compañía de seguros que incluye 1,691.366 embarazos, y rastrearon las recetas de benzodiazepinas durante los 90 días previos a la concepción. Casi 18.000 de las mujeres habían usado estos medicamentos; y según el análisis del equipo, estas mujeres tenían un 47% más de probabilidades de tener un embarazo ectópico que aquellas que no habían recibido una receta de benzodiazepinas.

### Cómo se reconoce un embarazo ectópico

Un embarazo ectópico puede causar dolor abdominal y sangrado vaginal, pero a menudo las mujeres no se dan cuenta de que hay un problema hasta que el embrión en crecimiento causa la ruptura de una trompa de Falopio. Los profesionales de atención médica pueden usar ultrasonidos vaginales para detectar un embarazo ectópico antes de que la afección llegue a un estadio tan peligroso.

Wall-Wieler dijo que espera que su investigación ayude a las mujeres a evitar embarazos ectópicos. "A las mujeres en tratamiento con una benzodiazepina que planean quedar embarazadas, les diría que hablen con su proveedor de atención médica para ver si es posible hacer un cambio, y si es así, le aconsejaría que fuera dejando el fármaco lentamente", dijo.

"Pero en algunas mujeres no se podrá cambiar el tratamiento", agregó. "Y no todos los embarazos son planeados. Estas mujeres deben someterse a una vigilancia temprana y frecuente de su embarazo".

Etiquetas: Benzodiazepinas, embarazo ectópico

**Esteroides. Los esteroides en útero se asocian a trastornos mentales infantiles: estos hallazgos ayudan a informar las opciones terapéuticas que tiene la madre durante el embarazo** (*In utero steroids tied to childhood mental disorders— Findings may help inform choices about mom's treatment during pregnancy*)

Elizabeth Hlavinka

MedPage Today 19 de mayo de 2020

<https://www.medpagetoday.com/obgyn/pregnancy/86560>

Traducido por Salud y Fármacos

Según un estudio que analizó un registro finlandés, la exposición prenatal a los corticosteroides se asoció con mayores tasas de trastornos mentales y del comportamiento en la infancia.

Katri Räikkönen, PhD, de la Universidad de Helsinki, y sus colegas informaron que entre 670.097 niños, aquellos cuyas madres utilizaron corticosteroides durante el embarazo tuvieron un riesgo moderadamente más alto de desarrollar un trastorno mental o conductual durante la primera infancia que los niños no expuestos (razón ajustada de riesgo 1,33, IC 95% 1,26-1,41, P <0,001).

Los autores, utilizando esa misma población, analizaron los datos de 241.621 pares de hermanos, y de acuerdo a su publicación en JAMA los hijos cuyas madres habían consumido corticosteroides durante el embarazo también tuvieron un riesgo significativamente mayor de desarrollar trastornos mentales o conductuales, frente a sus hermanos que no habían estado expuestos (HR 1,38, IC 95% 1,21-1,58, P <0,001), escribieron en JAMA.

Al restringir el análisis a los recién nacidos a término, el riesgo fue significativamente mayor para los niños expuestos frente a los no expuestos (HR 1,47, IC 95% 1,36-1,69, P <0,001), pero no entre los niños prematuros (HR 1,00, IC 95% 0,92- 1,09, P = 0,97), agregaron.

Juntos, estos hallazgos sugieren que "los factores de confusión no medibles de tipo familiar no explican estas asociaciones", y que los corticosteroides "podrían no presentar un riesgo de trastornos mentales y conductuales independiente de las complicaciones y enfermedades relacionadas con el parto prematuro", escribieron Räikkönen y sus colegas. "El riesgo asociado con la exposición al tratamiento parecía ser comparable en magnitud al riesgo de covariables clave, como el tabaquismo materno durante el embarazo".

Sara B. DeMauro, MD, de la Universidad de Pennsylvania en Filadelfia, en una editorial publicada junto al artículo señaló que el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) recomienda considerar el tratamiento con corticosteroides prenatales en las mujeres con amenaza de parto prematuro tardío y en las mujeres que se someten a cesárea electiva a término, lo que se traduce en más del 10% de los nacimientos.

DeMauro agregó que estudios anteriores han demostrado que la exposición prenatal a los corticosteroides se asocia al desarrollo fetal, y tiene impacto posterior en los sistemas cardiovascular, metabólico, endocrino y neurológico.

Sin embargo, la investigación también ha sugerido que los "eventos anormales del embarazo que llevan a los médicos a administrar esteroides predisponen a los niños expuestos a resultados cognitivos adversos, posiblemente a través de vías similares de programación fetal", comentó DeMauro.

Es importante destacar que, en este estudio, menos del 40% de los niños prematuros estuvieron expuestos a corticosteroides prenatales y los autores no informaron cuántos bebés nacieron muy prematuros (<32 semanas), lo que aumenta la posibilidad de que los bebés que más necesitaban este tratamiento no lo hubieran recibido, dijo DeMauro.

Por otro lado, entre los bebés que fueron expuestos y dieron a luz a término (<45%), los "beneficios menores a corto plazo podrían haber sido superados por los riesgos significativos a largo plazo", escribió.

"Aunque los beneficios de esta terapia superan los riesgos en los bebés más vulnerables, esto podría no ser cierto para todos los bebés", concluyó. "Es posible que haya que reconsiderar las recomendaciones de administrar esta terapia a poblaciones más amplias de mujeres embarazadas hasta que se disponga de datos de seguridad suficientes, particularmente entre los bebés más maduros".

Para este estudio, los investigadores vincularon los datos de registro de niños nacidos entre 2006 y 2017 en Finlandia que sobrevivieron el primer año de vida. El registro de nacimientos no incluyó datos sobre el número o el momento del embarazo en que se administraron los tratamientos, aunque hasta 2009 las directrices nacionales finlandesas recomendaban dos dosis de 12 mg de betametasona administradas con 24 horas de diferencia hasta las 34 semanas, y hasta las 34 semanas y 6 días después de 2009.

Se hizo un análisis controlando los datos según las características de los bebés, como el año de nacimiento, el ingreso en la UCI neonatal, el peso y la edad gestacional, así como las características maternas (tipo de parto, tabaquismo, diabetes gestacional y trastornos de salud mental).

En total, 14.868 niños (46,1% mujeres) estuvieron expuestos a corticosteroides en el útero, de los cuales 6.730 (45,27%) nacieron a término. En contraste, 655.229 niños (48,9% mujeres) no estuvieron expuestos, de los cuales 96,88% nacieron a término. Se dio seguimiento a la cohorte durante una mediana de 5,8 años.

En general, la incidencia de cualquier trastorno mental y conductual fue significativamente mayor en la cohorte expuesta al tratamiento que en la cohorte no expuesta (12,01% vs 6,45%; IC 95% 5,04% -6,19%, P <0,001), y en los niños nacidos a término. (8,89% vs 6,31%; IC 95% 1,92% -3,29%, P <0,001), informaron los autores.

Aunque el riesgo no fue significativamente diferente en la cohorte de recién nacidos prematuros, la incidencia de diagnóstico de trastornos mentales o del comportamiento fue significativamente mayor entre los niños prematuros expuestos que entre los no expuestos (14,59% vs 10,71%; IC 95% 2,95% -4,87% , P <0,001), agregaron.

Los trastornos mentales o del comportamiento fueron diagnosticados una mediana de 1,4 años antes en los niños expuestos que, en los niños no expuestos, agregaron.

En toda la cohorte y cuando el análisis se restringió a niños nacidos a término, la exposición a corticosteroides se asoció con déficit de atención-hiperactividad o trastornos de conducta, trastornos emocionales y trastornos del sueño, entre otros, aunque "estos hallazgos deben considerarse como exploratorios por la posibilidad de error tipo I", señalaron los autores.

Además de la falta de datos sobre el momento de la exposición y la dosis de corticosteroides, y de los diagnósticos de trastornos mentales realizados en atención primaria, "no se pueden descartar los factores de confusión residual", informaron los autores. La generalización de los datos del estudio es limitada porque la muestra es solo de población finlandesa, agregaron.

**Conflictos de Interés.** El estudio fue financiado por la Academia de Finlandia, la Comisión Europea, la Fundación para la Investigación Pediátrica, la Fundación Signe y Ane Gyllenberg, la Fundación Novo Nordisk, la Fundación Sigrid Juselius y la Fundación Juho Vainio.

Räikkönen y sus coautores, así como DeMauro, no revelaron relaciones relevantes con la industria.

#### Referencias

[Räikkönen K, et al "Associations between maternal antenatal corticosteroid treatment and mental and behavioral disorders in children" JAMA 2020; 323\(19\): 1924-1933.](#)

[DeMauro S "Antenatal corticosteroids -- too much of a good thing?" JAMA 2020; 323\(19\): 1910-1912.](#)

Etiquetas: esteroides, embarazo

#### La hidroxycloquina, un posible tratamiento para Covid-19 podría ser tóxica para la retina (*Hydroxychloroquine: Possible COVID drug can be toxic to retinas*)

Hobbs BN, Osmotherly KM

*Medscape*, 2 de abril de 2020

[https://www.medscape.com/viewarticle/927954#vp\\_1](https://www.medscape.com/viewarticle/927954#vp_1)

Traducido por Salud y Fármacos

Nota de Salud y Fármacos: Se ha descartado el uso de hidroxycloquina para el tratamiento de Covid-19, sin embargo, como hay quienes la siguen utilizando nos ha parecido que es importante compartir esta información.

Mientras esperamos los resultados de los múltiples ensayos en curso que utilizan a la hidroxycloquina (HCQ) para tratar el COVID-19, los médicos se han tenido que conformar con informes contradictorios sobre su posible eficacia. Aunque la HCQ es uno de los medicamentos más seguros cuando se utiliza para tratar los trastornos reumáticos y autoinmunes crónicos, la falta actual de consenso con respecto a su dosis óptima para COVID-19 ha dificultado la cuantificación de su riesgo de efectos adversos. La HCQ tiene efectos tóxicos, especialmente

para la retina, que todo clínico debe tener en cuenta si se utiliza ampliamente en el tratamiento de COVID-19.

#### Mayores riesgos de toxicidad retiniana con dosis más altas y durante periodos más largos

Los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de toxicidad retiniana relacionada con la HCQ son una dosis alta en relación con el peso y la duración del uso. Actualmente, para el tratamiento de la enfermedad reumática crónica, se recomienda una dosis máxima diaria de HCQ  $\leq 5$  mg / kg / día. La dosis típica para la enfermedad inflamatoria es de 200 mg dos veces al día; con esta dosis, un paciente debe pesar al menos 176 libras para no exceder el máximo recomendado.

En términos de duración, los pacientes que no excedieron la dosis diaria máxima tuvieron un riesgo  $<1\%$  de toxicidad después de 5 años de tratamiento. Sin embargo, estudios limitados que evalúan dosis más altas de HCQ (hasta 20 mg / kg / día) para el cáncer de pulmón de células no pequeñas y para la enfermedad crónica de injerto contra huésped (EICH) mostraron una mayor incidencia de retinopatía en un periodo de 1-2 años; y datos previos sugieren que una dosis acumulada de por vida de 1000 g aumentó el riesgo de toxicidad macular.

No hay consenso sobre la dosis adecuada de HCQ en el tratamiento de COVID-19, pero los primeros informes sugieren que lo óptimo podrían ser dosis más altas (600-800 mg / día) por un período corto de tiempo (generalmente no más de 10 días). Aunque la dosis probablemente excederá los 5 mg / kg / día recomendada para la mayoría de los pacientes, dada la breve duración del tratamiento, es poco probable que los pacientes desarrollen toxicidad retiniana.

#### Las comorbilidades aumentan la probabilidad de toxicidad retiniana

Si bien puede ser imposible obtener el historial médico detallado del paciente, si se usa HCQ en el tratamiento de COVID-19 hay ciertas comorbilidades que aumentan el riesgo de toxicidad retiniana para los pacientes. La HCQ se excreta a través del aclaramiento renal, por lo que la dosis debe reducirse en aquellos con función renal comprometida, para minimizar el riesgo de toxicidad. También se ha demostrado que la presencia de enfermedad macular, como la degeneración macular relacionada con la edad, es un factor de riesgo para el desarrollo de maculopatía tóxica. El uso concurrente de tamoxifeno también aumenta el riesgo de toxicidad retiniana. El tamoxifeno se puede depositar en la retina y hacer que la mácula sea más susceptible a los efectos potencialmente tóxicos de la HCQ.

#### Detectar tempranamente la toxicidad retiniana es crítico

Se estima que la prevalencia de toxicidad retiniana por el uso a largo plazo de la HCQ es de 7,5%. Es importante monitorear si los pacientes la desarrollan, ya que el daño es irreversible. Su progresión continúa después de interrumpir la medicación, pero si la toxicidad se detecta temprano se puede controlar.

La toxicidad retiniana generalmente afecta la mácula, pero en pacientes asiáticos la toxicidad puede manifestarse más allá de la mácula. Se recomienda que todos los pacientes que comiencen la terapia con HCQ a largo plazo se sometan a un examen de retina basal durante el primer año de tratamiento. Sin embargo, si este medicamento se convierte en una opción viable en el tratamiento

de COVID-19, los protocolos establecidos pueden no ser factibles si retrasan el inicio de un tratamiento que puede salvar vidas. Si se recomienda el uso prolongado de HCQ para COVID-19, se debe considerar la evaluación de la retina.

### La posible toxicidad no se limita a la retina

La toxicidad retiniana es probablemente el efecto adverso más grave de la HCQ, dada la posibilidad de pérdida de visión irreversible, pero existen otros posibles efectos secundarios.

Los problemas gastrointestinales están entre los efectos secundarios más comunes y pueden incluir náuseas, calambres, vómitos y diarrea intensos. Hay una amplia variedad de efectos dermatológicos por el uso de HCQ, como lesiones maculopapulares, hiperpigmentación e hipopigmentación. Los efectos sobre el sistema nervioso central son mucho menos comunes y suelen ser leves, y generalmente consisten en dolor de cabeza. En raras ocasiones, la HCQ puede tener efectos cardíacos, incluyendo miocardiopatía y arritmias cardíacas.

Etiquetas: hidroxicloroquina, retina, evento adverso

### Pronóstico de seguridad de Remdesivir: Vigile el hígado, los riñones: los datos siguen siendo escasos, pero están surgiendo algunos riesgos (*Remdesivir safety forecast: Watch the liver, kidneys—Data remain sparse, but a few risks are emerging*)

Crystal Phend,

MedPage Today 19 de mayo de 2020

<https://www.medpagetoday.com/infectiousdisease/covid19/8658>

[2](#)

Traducido por Salud y Fármacos

El perfil de eventos adversos de remdesivir como tratamiento para COVID-19 sigue siendo poco claro, y están surgiendo riesgos hepáticos y renales.

"Como nos estamos moviendo a gran velocidad, los informes que recibimos sobre esto tienen características inusuales", señaló Barbara Young, PharmD, de la Sociedad Estadounidense de Farmacéuticos del Sistema de Salud (ASHP). "Estamos recibiendo información emergente, pero no es la que estamos acostumbrados a obtener de los ensayos clínicos para la mayoría de los medicamentos que pasan por el proceso de aprobación de la FDA".

Los primeros datos de seguridad de remdesivir para los humanos provienen de su uso para el tratamiento del virus del Ébola, donde el análogo de nucleótido e inhibidor de la polimerasa tenían lo que una revisión llamó "un perfil de seguridad aceptable", aunque no fue más efectivo que otras opciones experimentales que se probaron en el ensayo PALM.

Los únicos eventos adversos informados en ese ensayo fueron muertes, y el único que se consideró como posiblemente relacionado con el remdesivir fue un caso de hipotensión seguida rápidamente de paro cardíaco.

En el caso de un medicamento intravenoso, la hipotensión y otras reacciones a la perfusión no nos sorprenderían, señaló Young, editor de ASHP de la información sobre medicamentos para pacientes.

Sin embargo, fácilmente, el evento se podría haber debido a la enfermedad fulminante del virus del Ébola, advirtieron los investigadores en un artículo publicado en el New England Journal of Medicine.

En el anuncio de la FDA del 1 de mayo sobre la autorización de uso de emergencia del antiviral para COVID-19 grave se mencionaron reacciones relacionadas con la infusión como posibles efectos secundarios, así como el aumento de las enzimas hepáticas

"Cuando salieron a la luz nos sorprendió; tenía una lista de efectos secundarios muy corta. Es el medicamento más seguro que existe o ...", dijo Young. "Pero mi precaución es que creo que no se ha utilizado lo suficiente para poder escribir todos estos informes".

Esa autorización se basó en las únicas dos bases de datos publicadas con remdesivir, y en algunos datos muy anticipados que hasta entonces solo se habían descrito en comunicados de prensa, que sugieren que en el ensayo aleatorizado NIH ACTT y en el ensayo aleatorizado de fase III SIMPLE de Gilead, el remdesivir aportó un beneficio clínico en COVID-19. Se espera un segundo ensayo SIMPLE en COVID-19 de gravedad moderada a fines de mes.

### Riesgos para el hígado

El riesgo de evento adverso sobre el hígado ha sido uno de los riesgos potenciales más claros de remdesivir.

En el ensayo SIMPLE se observaron aumentos de las enzimas hepáticas: el 7% de los pacientes presentaron elevaciones de la alanina aminotransferasa de grado 3 o superior, y al 3% les suspendieron el fármaco por tener enzimas hepáticas elevadas.

En abril, el New England Journal of Medicine publicó los datos de uso compasivo de remdesivir en 61 casos graves de COVID-19, y mostró que los aumentos de las enzimas hepáticas fueron, con mucho, el evento adverso más común, y ocurrió en el 23% de los pacientes. Se observó hipotensión en el 8%.

Sin embargo, en el ensayo aleatorizado realizado China (<https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2820%2931022-9>), interrumpido tempranamente después de que se inscribieran 237 pacientes, que se publicó en The Lancet, las cifras elevadas de aspartato aminotransferasa fueron menos frecuentes en el grupo remdesivir que con placebo (5% frente a 12%). La elevación de alanina aminotransferasa condujo a la interrupción del tratamiento en un paciente y la lesión renal aguda (IRA) provocó su interrupción en otro paciente.

Con frecuencia, los primeros antivirales que se desarrollaron contra el VIH producían daño mitocondrial que podía provocar insuficiencia hepática, señaló Matthew Spinelli, MD, especialista en enfermedades infecciosas de la Universidad de California en San Francisco, que ha dosificado el remdesivir para los estudios aleatorios enmascarados.

"La mayoría de los antivirales y antirretrovirales modernos contra el VIH no tienen demasiada toxicidad hepática", dijo. "Es posible diseñar antivirales que no tengan efectos secundarios graves".

"Lo realmente desafiante es que la enfermedad grave de COVID-19, así como la sepsis por casi cualquier patógeno, incluyendo los virus, pueden provocar daños hepáticos", advirtió. Se refirió a los datos de prueba de la China como tranquilizadores, pero "sin más datos de ensayos aleatorizados y controlados es difícil saber exactamente cuánto debemos preocuparnos por el problema de toxicidad hepática".

La hoja de información para el profesional de la FDA, que es similar a la información sobre la prescripción que acompaña a un medicamento aprobado, solicitaba que se hicieran análisis de función hepática a todos los pacientes antes de comenzar el tratamiento con remdesivir, y diariamente mientras lo reciben.

No se ha evaluado cómo funciona el medicamento en personas con problemas hepáticos. "No se sabe si se necesita un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática, y el remdesivir solo se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática si su beneficio potencial supera su riesgo potencial", dice la hoja informativa.

El resumen de la Agencia Europea de Medicamentos advirtió contra su uso en pacientes con enzimas hepáticas cinco o más veces más altas que el límite superior de lo normal.

### Riesgos para los riñones

El remdesivir tiene algunas similitudes estructurales y funcionales con el antiviral tenofovir (Vemlidy, Viread), utilizado en la infección por VIH y hepatitis B, señaló Spinelli, y "sabemos que ese medicamento tiene efectos adversos en los riñones".

Los estudios con modelos de ratas mostraron que el remdesivir había producido lesiones de bajo nivel en los túbulos corticales renales.

En humanos, parece ser que el remdesivir se elimina en gran medida por los riñones, lo que podría hacer que se acumulara el medicamento en aquellos con insuficiencia renal, anotó Young. "Ciertamente, alguien que ya tiene su función renal comprometida se verá afectado de manera diferente".

El estudio que se ha publicado sobre uso compasivo mostró lesión renal aguda en el 6% de los pacientes tratados con remdesivir, y el 4% eran casos graves. Un paciente tuvo que suspender el medicamento debido al empeoramiento de la insuficiencia renal preexistente. El ensayo chino mostró una tasa de lesión renal aguda de 1%.

La autorización de uso de emergencia de la FDA solicitó que se hicieran pruebas de función hepática en todos los pacientes antes de determinar la dosis. "Remdesivir no se recomienda en pacientes adultos y pediátricos (> 28 días de edad) con tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) inferior a 30 ml / min o en recién nacidos a término ( $\geq 7$  días a  $\leq 28$  días) con creatinina sérica mayor o igual a 1 mg / dL, a menos que el beneficio potencial supere el riesgo potencial".

Spinelli concluyó "Estamos dispuestos a tolerar cierta toxicidad en las personas que corren un riesgo tan alto de muerte si, en los estudios el fármaco continúa siendo efectivo".

Por supuesto, el COVID-19 grave también acarrea un riesgo conocido de lesión renal aguda.

"No se sabe con certeza cuál es el efecto de la progresión de la enfermedad en comparación con el efecto del medicamento que se utiliza, y a menudo también se usan combinaciones de medicamentos", anotó Young. "Es una situación muy compleja".

### Otras preocupaciones

Los efectos adversos de tipo cardiovascular no han sido tan importantes como con el tratamiento que previamente se consideraba como posible opción para el COVID-19, la hidroxiclороquina.

En el caso del remdesivir, una revisión en el American Journal of Emergency Medicine citó preocupación por las arritmias cardíacas, pero otra en Cardiovascular Research dijo que los efectos y la toxicidad cardiovascular era desconocida. Los estudios preclínicos en monos no sugirieron ningún efecto sobre los parámetros cardiovasculares.

También se han informado efectos adversos gastrointestinales de menor grado como náuseas y diarrea hasta ahora en el rango de 3% a 5%, pero también puede tratarse de un síntoma de COVID-19.

Young predijo que la tasa real de eventos y riesgos menos frecuentes se irá aclarando a medida que remdesivir se use más ampliamente. "Las poblaciones en las que se ha estudiado realmente han sido pequeñas, en comparación con las que se utilizan para decidir sobre las aprobaciones de medicamentos".

Remdesivir se sometió a procesos acelerados por los brotes de enfermedades infecciosas, y no se esperaba que tuviera un gran mercado, por lo que muchos de los estudios de farmacocinética y farmacodinámica que típicamente se realizan en un medicamento que se va a comercializar, no se han hecho en humanos.

"Realmente no hay información, ni siquiera sobre las interacciones farmacológicas, que como farmacéutico es algo que siempre buscamos", dijo Young. "Esta es una situación realmente inusual, se trata de un medicamento que se está usando fuera del proceso rutinario de aprobación de medicamentos, y en este momento hay menos información disponible y que se pueda compartir".

Algunos de los medicamentos que se están probando para COVID-19 tienen interacciones problemáticas, como lopinavir / ritonavir.

Al principio, parecía que remdesivir podría tener interacciones medicamentosas mediadas por CYP3A4, pero hasta ahora eso no se ha confirmado clínicamente, escribió Daniel Streetman, PharmD, de la Universidad de Michigan en Flint, en la página web Wolters Kluwer. Aun así, "las interacciones farmacocinéticas no se pueden descartar por completo sin tener datos más específicos, y parece prudente minimizar el uso concurrente de cualquier medicamento no esencial siempre que sea posible".

Etiquetas: remdesivir, hígado, riñón, evento adverso

## Otros temas de farmacovigilancia

### Con ensayos clínicos más pequeños, la detección de eventos adversos poco frecuentes puede depender de los médicos

*(With smaller clinical trials, it may be up to doctors to notice rare drug side effects)*

Eurekalert, 22 de abril de 2020

[https://www.eurekalert.org/pub\\_releases/2020-04/uoca-wsc042220.php](https://www.eurekalert.org/pub_releases/2020-04/uoca-wsc042220.php)

Traducido por Salud y Fármacos

Tejas Patil, es un médico oncólogo. Lisa Ferrigno, es cirujana traumatóloga. Los dos trabajan con pacientes con cáncer de pulmón en el Centro de Cáncer de la Universidad de Colorado, ambos, independientemente, notaron algo extraño: un pequeño porcentaje de pacientes que tomaban altas dosis de osimertinib (Tagrisso) estaban desarrollando un giro raro en el lado derecho de su colon, un problema conocido como vólvulo cecal. Su serie de casos, publicada en la revista *Frontiers in Oncology*, describe tres de estos pacientes, lo que sugiere que los médicos que usan osimertinib en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EGFR + podrían considerar la posibilidad de observar casos raros de vólvulo cecal entre los efectos secundarios más frecuentes.

En términos más generales, esta serie de casos ejemplifica una tendencia emergente en la evaluación de los efectos secundarios de los medicamentos recientemente aprobados: a medida que los medicamentos se dirigen con más precisión a los subtipos de cáncer, los ensayos clínicos que se utilizan para aprobar estos medicamentos reclutan menos pacientes; los estudios más pequeños reducen la probabilidad de ver efectos secundarios raros; por lo tanto, es posible que los médicos que usen estos medicamentos después de haber sido aprobados por la FDA detecten los efectos secundarios que no se identificaron durante los ensayos clínicos.

Según Ferrigno "Hay medicamentos que se comercializan con menos resultados procedentes de ensayos, por lo que sus efectos adversos podrían no conocerse por completo. No hay muchas personas que hayan tomado el medicamento".

Para Patil "Cuando su primer paciente lo experimenta, simplemente piensa que es el único. Luego lo vuelve a ver y lo vuelve a ver, y cuando llega a su tercer paciente, comienza a pensar que es un patrón. Notamos que todos estos pacientes estaban recibiendo la misma dosis de osimertinib, y nos llevó a pensar que no es algo excepcional, sino una relación dosis-exposición".

No está claro exactamente cómo un medicamento genéticamente dirigido contra el cáncer podría generar un giro en el colon derecho, pero se ha demostrado que medicamentos similares afectan el revestimiento del intestino, lo que sugiere un posible mecanismo. Es importante destacar que muchos pacientes reciben tratamiento con dosis de 80 mg de osimertinib, pero solo los pacientes tratados con dosis de 160 mg desarrollaron este posible efecto secundario.

Patil explica que "Los estudios muestran que, en muchos casos, una dosis de 160 mg es bastante razonable para el osimertinib, por lo que esperamos ver un aumento del uso de esta dosis, tal

vez provocando más efectos secundarios de este tipo. Por eso es importante comenzar a fijarse en estas observaciones".

Los autores también sugieren que el estudio destaca el impacto potencial de publicar series de casos, en las cuales los médicos presentan evidencia anecdótica de pacientes interesantes o inusuales.

Ferrigno explica: "A menudo, las series de casos hacen observaciones que no equivalen a nada, pero luego hay momentos en que son como cisnes negros, los datos puntuales inesperados nos obligan a cambiar nuestra forma de pensar".

Patil dice: "Estamos lidiando con una mutación poco común que recibe un medicamento poco común a una dosis poco común y luego tenemos una complicación quirúrgica muy poco común. Mientras más lo analizábamos, más parecía ser muy importante".

Etiquetas: evento adverso, ensayo clínico

### El problema que genera la FDA al aprobar un medicamento velozmente *(The problem with the FDA's quick-approval process for drugs)*

Emma Court

*Bloomberg*, 27 de marzo de, 2020

<https://www.bloomberg.com/news/articles/2020-03-27/the-problem-with-the-fda-s-quick-approval-process-for-drug>

Traducido por Salud y Fármacos

Una década después de que la FDA diera el visto bueno a Makena, para evitar los nacimientos prematuros, no está claro que el medicamento funcione.

En EE UU, uno de cada 10 bebés es prematuro, y tienen tasas elevadas de discapacidad y muerte. Para reducir el riesgo de parto prematuro entre las mujeres que previamente han dado a luz prematuramente, durante casi una década, se ha utilizado un medicamento llamado Makena. El medicamento, aprobado por la FDA en 2011, a través el proceso acelerado, ha generado más de US\$300 millones en ventas anuales para su fabricante, Amag Pharmaceuticals Inc.

Una investigación reciente cuestiona el desempeño del medicamento y ha hecho que la FDA considere retirar a Makena del mercado, algo poco frecuente cuando el tratamiento ha sido aprobado. La FDA exigió un estudio de seguimiento que se publicó el año pasado, y en ese estudio, Makena no disminuyó la tasa de nacimientos prematuros entre las mujeres que ya habían dado a luz prematuramente. Michal Elovitz, médico y director del Centro de Investigación de Salud Materno-infantil de la Facultad de Medicina Perelman de la Universidad de Pensilvania dijo "Ver que estas mujeres y sus familias tienen que volver a pasar por esta experiencia es desgarrador". "Quieren saber por qué, y por qué el medicamento no funcionó. Y la única respuesta que podemos darles es que tenemos que resolverlo".

La controversia alrededor de Makena ha intensificado el debate sobre cómo la FDA usa el proceso acelerado, que en 2019 facilitó la autorización de 19% de todos los medicamentos

aprobados, mientras que en 2015 representaba el 13% de las aprobaciones. La FDA se ha centrado especialmente en acelerar la disponibilidad de los nuevos medicamentos contra el cáncer, y también ha aprobado medicamentos para tratar la enfermedad de células falciformes y los trastornos hereditarios raros, como la distrofia muscular de Duchenne y la enfermedad de Fabry. Además, desde el estallido del nuevo coronavirus, el presidente Trump ha presionado a la FDA para aprobar medicamentos contra el Covid-19 sin que se hayan experimentado lo suficiente.

La industria farmacéutica confía en las aprobaciones aceleradas y otros programas de vía rápida para facilitar la comercialización de nuevas terapias biomédicas. Biogen Inc. podría recurrir a estos programas para solicitar la aprobación en EE UU de una controvertida terapia contra la enfermedad de Alzheimer, y millones de pacientes podrían ser elegibles. Los escépticos dicen que hay poca evidencia de que el medicamento, conocido como aducanumab, sea efectivo: Biogen inicialmente declaró que había fracasado, pero luego volvió a analizar los resultados y encontró evidencia de que a dosis más altas sí funcionaba.

Makena puede costar alrededor de US\$16.000 por nacimiento, y los medicamentos contra el cáncer pueden costar más de US\$10.000 al mes. "Como sociedad, terminamos pagando mucho más por medicamentos que acaban no funcionando", dice Aaron Kesselheim, médico y profesor de medicina en la Facultad de Medicina de Harvard, quien propone que se hagan concesiones de precios para los medicamentos aprobados por la vía rápida.

Entre las aprobaciones aceleradas que salieron mal están las del oncológico Lartruvo, que Eli Lilly & Co. retiró voluntariamente del mercado el año pasado, después de que se descubriera que no alargaba la vida de los pacientes, y Avastin de Roche Holding AG para el tratamiento del cáncer de mama metastásico, que la FDA, preocupada por su seguridad y eficacia, retiró del mercado en 2011. En el caso de Makena, el primer medicamento aprobado por la FDA para reducir el riesgo de parto prematuro, los reguladores tomaron su decisión en base a los resultados de un solo ensayo. La mayoría de las terapias, antes de ser evaluadas, se estudian en al menos dos ensayos clínicos.

Amag Pharmaceuticals respalda la eficacia de Makena y quiere mantenerlo en el mercado mientras se realizan más investigaciones. Según Amag, la aprobación del medicamento en EE UU, complicó el reciente ensayo, que tardó una década en completarse y aportar resultados. Como el tratamiento estaba ampliamente disponible, dice la compañía, los médicos dudaban en inscribir a las pacientes en un ensayo, ya que corrían el riesgo de recibir un placebo. También dice que las diferencias demográficas entre las pacientes podrían haber afectado los resultados.

Hasta que la FDA tome una decisión sobre Makena, y no ha indicado cuándo lo hará, los médicos y el personal hospitalario tendrán que sopesar la evidencia de un estudio más antiguo con resultados favorables contra uno más nuevo que es desfavorable. A nivel nacional hay dos organizaciones de profesionales en este campo, el Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos y la Sociedad de Medicina Materno-Fetal, y ambas continúan diciendo que Makena es una opción para las mujeres embarazadas en riesgo. Mary Norton, médico que coescribió la

declaración de la Sociedad de Medicina Materno-Fetal sobre Makena, dijo "la evidencia es incierta" y señaló que el medicamento se considera seguro.

Un comité asesor independiente que incluía médicos, científicos y estadísticos recomendó, en una votación cerrada, que la FDA retirara la aprobación de Makena. Adam Urato, jefe de medicina materno-fetal en el Centro Médico MetroWest en Framingham, Massachusetts, dice que incluso antes del último estudio tenía dudas acerca del medicamento y ha expresado su deseo de que la FDA lo retire. "No deseo usar medicamentos durante el embarazo, a menos que sepa que son seguros y efectivos", dice.

La FDA reconoce que la aprobación acelerada genera inherentemente incertidumbre, pero sostiene que el riesgo vale la pena. Janet Woodcock, directora del Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos de la FDA dijo "Esperaríamos equivocarnos de vez en cuando", dice. "De lo contrario", dice, "no nos arriesgaríamos" y obligaríamos a que los pacientes esperaran demasiado para recibir los tratamientos nuevos.

Etiquetas: Makena, FDA, permiso de comercialización, regulación

**La pandemia de COVID aumenta las posibilidades de que los otros medicamentos que Ud. tiene no le sirvan.** (*The COVID pandemic increases the chance that your other medicines won't work*).

E. Pisani

Medium, 29 de marzo de 2020

<https://medium.com/@elizabethpisani/the-covid-pandemic-increases-the-chance-that-your-other-medicines-wont-work-66b7e272bb20>

Traducido por Salud y Fármacos

La Organización Mundial de la Salud lleva un par de años advirtiendo que han aumentado los medicamentos falsos y de mala calidad en todo el mundo ([http://www.who.int/medicines/regulation/ssffc/publications/GS\\_MS\\_Report.pdf](http://www.who.int/medicines/regulation/ssffc/publications/GS_MS_Report.pdf)). Hasta hace poco, el problema se concentraba, en gran medida, en los países en que la mayoría de la gente paga en efectivo por los medicamentos, y donde la regulación farmacéutica es débil o inexistente. La hiperglobalización del mercado está cambiando la situación; y la pandemia por coronavirus, impide que las cosas sigan funcionando como siempre, y está a punto de afectar la calidad de los medicamentos que Ud. tiene, sin importar en qué parte del mundo resida.

Que quede claro que no me refiero únicamente a los medicamentos relacionados con el Covid. El incremento de la demanda, la caída de la oferta, el pánico generalizado, el nacionalismo y los reguladores distraídos con otros problemas facilitarán que aumente el riesgo de abastecerse con medicamentos de baja calidad para la diabetes, los problemas cardiovasculares, la depresión, las enfermedades reumáticas, el cáncer y prácticamente todos los demás. En casi todos los países.

Llevo un par de años trabajando con investigadores de universidades y empresas de gestión de datos de Indonesia, Singapur y los Países Bajos para tratar de entender por qué las compañías farmacéuticas legítimas producen medicamentos

malos (de calidad inferior) y por qué la gente los compra y los consume. También estudiamos las falsificaciones. ¿Cómo deciden los delincuentes que productos van a imitar y a quién se los van a vender? Lo que hemos aprendido nos permite predecir cómo el coronavirus afectará la calidad de los medicamentos a nivel mundial.

No debería sorprendernos que la respuesta a la mayoría de las preguntas previas se reduzca a dinero, aunque las presiones políticas también desempeñan un papel importante. En este enlace puede acceder, en inglés, a los detalles de esta investigación en formato académico <https://wellcomeopenresearch.org/articles/4-70/v1> o en este breve video (<https://vimeo.com/327065595>). Para resumir:

Los delincuentes que quieren producir medicamentos falsos buscan oportunidades para enriquecerse, y minimizan el riesgo de ser detenidos y castigados. El mercado ofrece más oportunidades cuando en el mercado local escasea un producto legítimo que la gente está desesperada por obtener.

La probabilidad de vender falsificaciones aumenta cuando:

- los compradores (en cualquier punto de la cadena de suministro) se desvían de las fuentes habituales, confiables y bien reguladas, o peor aún, compran por Internet.
- el ente regulador no presta mucha atención a los medicamentos que ya están comercializados
- el sistema judicial no es eficaz en procesar y encarcelar a los delincuentes.

Vale la pena señalar que los delincuentes no tienen que preocupar por los problemas que los productores de medicamentos enfrentan con la burocracia, y los gastos que incurren para garantizar la calidad y la adherencia a los estándares de investigación, y para mantener su reputación, por lo que los ladrones cuando "quieren vender los nuevos productos", llegan antes que los productores legítimos.

Las compañías farmacéuticas legítimas (desde las grandes multinacionales hasta los pequeños productores de genéricos en los países más pobres) también necesitan sacar beneficios. Si los márgenes de beneficio se reducen a niveles mínimos, los fabricantes legítimos tienen un incentivo para reducir los costes, lo que puede afectar la calidad y resultar en productos deficientes.

Es más probable que estos medicamentos deficientes lleguen a los pacientes si:

- el regulador del país donde se fabrican no supervisa la producción de forma efectiva (a veces porque los políticos se preocupan más por promover a la industria (<https://wellcomeopenresearch.org/articles/4-70/v1>) que por asegurar la calidad, especialmente si los medicamentos se venderán en países extranjeros);
- el regulador en el país donde se consumen los medicamentos no verifica la calidad del producto de forma oportuna y eficaz (a veces porque los políticos valoran más que les vean consiguiendo medicamentos asequibles

(<https://www.bmj.com/content/366/bmj.l5327>) que asegurarse de que los medicamentos realmente curen.

Alguno de estos factores afecta incluso a los países de altos ingresos, pero rara vez son todos. Covid-19 está cambiando eso. Creemos que la pandemia acentuará enormemente estos problemas, para muchos productos, en muchos mercados. Sucederá de la siguiente manera:

### Medicamentos falsificados

#### La escasez creará nuevas oportunidades de mercado porque

...

#### La demanda aumentará ...

1. La demanda de productos necesarios para cuidados intensivos y de los que tengan efectos terapéuticos reales contra Covid-19 o se rumoree que los tienen, aumentará rápidamente en todas partes (¡de hecho, ya lo ha hecho!). En el caso de los productos que se utilizan en cuidados intensivos y de los fármacos que hayan demostrado ser efectivos como profilácticos o como terapias (con suerte, pronto), la demanda provendrá de compradores institucionales (incluyendo las agencias nacionales de adquisiciones y las que se dedican a la salud global), así como de minoristas y pacientes. Para los productos que se rumoree que son efectivos, la demanda aumentará más rápidamente en el sector de minoristas.

2. Tanto las instituciones (posiblemente incluyendo los almacenes nacionales de medicamentos) como las personas comprarán y almacenarán medicamentos no relacionados con Covid-19. Es probable que esto afecte especialmente a los medicamentos para enfermedades crónicas potencialmente mortales, como el VIH, la diabetes y las enfermedades cardiovasculares.

#### ... y la oferta disminuirá (al menos en algunos mercados)

3. Dondequiera que se fabriquen sus medicamentos, es probable que contengan al menos algunos ingredientes provenientes de China o de unos pocos países. Para algunos ingredientes activos, hay un solo productor que abastece a todos los fabricantes de productos terminados de todo el mundo. La pandemia ha amenazado el suministro de ingredientes activos (y la calidad también podría estarlo). La provincia china de Zhejiang, donde están los mayores productores mundiales de ingredientes activos fue la segunda más afectada por Covid-19. El impacto de la interrupción relacionada con el por el Covid-19 probablemente se retrasó porque se suelen llenar los almacenes antes de las vacaciones del Año Nuevo chino, cuando comenzó el cierre. El norte de Italia, otro importante centro de producción de ingredientes activos también se ha visto muy afectado.

4. China y otros exportadores de ingredientes activos restringirán las exportaciones

(<https://economictimes.indiatimes.com/news/economy/policy/exporters-line-up-for-restricted-active-pharmaceutical-ingredients-licence/articleshow/74642481.cms?from=mdr>) para satisfacer sus propias necesidades nacionales, limitando aún más el suministro a los fabricantes de otros países. Estas restricciones podrían aplicarse de forma selectiva por motivos políticos. El conflicto comercial entre China y EE UU hacer que este último sea especialmente vulnerable; los productos con mayor demanda nacional en China, India y otros países productores de ingredientes activos serán los más afectados.

5. Los países que fabrican medicamentos terminados también restringirán sus exportaciones para satisfacer su demanda nacional. India, que es el mayor exportador mundial de medicamentos terminados, ya comenzó a restringir las exportaciones (<https://www.ft.com/content/dc8386ba-6eae-11ea-89df-41bea055720b>). Ello se debe en parte a que India, que importa alrededor de dos tercios de sus ingredientes activos, está teniendo dificultades para obtener las materias primas que necesita. El año pasado, importó alrededor del 70% de sus productos activos de China (<https://economictimes.indiatimes.com/news/economy/policy/exporters-line-up-for-restricted-active-pharmaceutical-ingredients-licence/articleshow/74642481.cms>) y otro 11% de Italia. Las restricciones a la exportación de India y otros fabricantes de bajo costo tendrán un enorme impacto en la cadena de suministro a los EE UU, Europa y otros lugares.

6. Los países y las grandes instituciones acumularán grandes cantidades, y los distribuidores que quieran aprovecharse también podrían retener medicamentos, para provocar un aumento de los precios. Esto causará escasez localizada (<https://www.idse.net/Policy--Public-Health/Article/03-20/COVID-19-Stockpiling-Refills-May-Strain-the-System/57583>). En algunos países, donde los presupuestos públicos estén más comprometidos, se sacarán medicamentos del sistema público de salud para beneficio del sector privado.

7. Los fabricantes pueden enfrentar presiones políticas para aumentar la capacidad de producción de medicamentos relacionados con Covid-19, interrumpiendo el suministro de otros medicamentos esenciales. Ya hemos visto como se ha presionado a las compañías automotrices para producir ventiladores, pero eso está bien, podemos seguir usando el automóvil del año pasado. Cuando un fabricante de medicamentos contra el cáncer pasa a fabricar antivirales, el paciente con cáncer muere.

8. En algunos países, si todo el sistema se centra en el Covid-19 y se interrumpen los flujos normales de trabajo, los sistemas rutinarios de compras públicas no funcionarán adecuadamente (<https://kompas.id/baca/english/2020/03/28/coronavirus-and-pharmaceutical-industry/>), provocando problemas en las subastas y escasez en el sector público.

9. Las restricciones de suministro harán subir los precios (<https://www.ft.com/content/b7a21a16-6a1f-11ea-800d-da70cff6e4d3>). Los países con presupuestos de salud limitados podrían reducir la cantidad de medicamentos que compran, dejando que los pacientes paguen el resto. Ante la necesidad de comprar más medicamentos a mayor precio, las familias pueden optar por “comprar los más baratos”, comprarlos por Internet o de fuentes menos acreditadas, lo que contribuye al riesgo número 14, ver a continuación.

10. Las restricciones de transporte (<https://www.ft.com/content/1071ae50-6394-11ea-b3f3-fe4680ea68b5>), especialmente al tráfico aéreo, elevarán el costo de distribución y afectarán la entrega oportuna de medicamentos (<https://www.ft.com/content/79a02264-6edc-11ea-89df-41bea055720b>), generando escasez localizada. Los productos como las vacunas, que deben mantenerse frías y transportarse con rapidez, estarán especialmente en riesgo.

**Mientras tanto, las ganancias para los falsificadores aumentarán**  
11. El costo de hacer una píldora falsa, independientemente de lo que se pretenda que contiene, es más o menos el mismo. Los falsificadores suelen apuntar a medicamentos de gama alta, porque ganan más dinero por pastilla, por aproximadamente el mismo riesgo (aunque evitan los productos que se utilizan solo en los hospitales, y aquellos que los fabricantes controlan de forma más estricta). A medida que la escasez haga que los precios suban, los falsificadores verán crecer su margen de beneficio para los medicamentos de menor precio, fomentando la falsificación de artículos que se venden en grandes cantidades a la gente que está desesperada por conseguirlos. Esto incluye a medicamentos para problemas crónicos de alta prevalencia, como la diabetes y las enfermedades cardiovasculares, y en algunos mercados los medicamentos contra el VIH, la tuberculosis y la malaria.

**El riesgo de ser atrapado disminuirá porque ...  
Más compradores se saldrán de las cadenas de suministro reguladas y / o seguras ...**

12. La escasez (1-10), las interrupciones en las adquisiciones públicas (8) y la fuerte presión política para aparentar que están proporcionando medicamentos obligarán a más compradores institucionales a obtener medicamentos de proveedores con los que no han trabajado anteriormente (<https://www.nytimes.com.eur.idm.oclc.org/2020/03/26/us/politics/coronavirus-expertise-trump.html>). Esto es una oportunidad para que los falsificadores introduzcan sus productos en la cadena de suministro.

13. Cuando los productos escasean, el mercado favorece a los vendedores. Los distribuidores de calidad asegurada abastecerán primero a sus mejores clientes y, para ellos, los mejores clientes son los que pagan el mejor precio, puntualmente. En muchos países, los sistemas nacionales de salud tienen poco efectivo, hay mucha burocracia, y son con mucha frecuencia no pagan las facturas a tiempo. Los proveedores regulares los abandonarán, y es posible que tengan que buscar existencias en otro lugar.

14. Si las personas están atrapadas en casa, o van al centro de salud o a la farmacia y ven que las estanterías están vacías o los precios son increíblemente altos, aumentarán las ventas de medicamentos a través de Internet (<https://www.economist.com/business/2020/03/05/millions-of-chinese-cooped-up-and-anxious-turn-to-online-doctors>). El Internet es el lugar ideal para los falsificadores.

**... y se debilitará la supervisión regulatoria sobre las cadenas de suministro**

15. A medida que los gobiernos concentren sus recursos humanos y financieros en limitar la propagación y el impacto de la pandemia, se desviará la atención reguladora y la capacidad de los laboratorios (<https://www.theguardian.com/world/2020/mar/27/coronavirus-test-kits-withdrawn-spain-poor-accuracy-rate>). Junto con las restricciones de movimiento, esto interrumpirá la supervisión de las cadenas de suministro y reducirá la ya infinitamente pequeña proporción de productos que se someten a control de calidad cuando se importan o están en la cadena de suministro.

**Medicamentos de baja calidad**

**Los márgenes de beneficio se irán reduciendo cada vez más porque ...**

**Los costos de producción y distribución aumentarán**

16. Como hemos dicho antes, el costo de las materias primas aumentará. Para los países importadores, aumentarán aún más por las restricciones al transporte y, en algunos casos, las caídas de la moneda local.

17. El aumento de las enfermedades, el ausentismo o la muerte de los trabajadores elevará el costo para los productores y distribuidores, especialmente en los países más afectados por el Covid -19 (<https://www.theguardian.com/world/2020/mar/17/us-prescription-drug-supply-chains-coronavirus>).

18. Las restricciones al transporte, especialmente al tráfico aéreo, elevan el costo de distribución. (También hay un efecto directo sobre la calidad, porque los medicamentos, especialmente los que son más volátiles, pueden degradarse si se quedan en contenedores de envío o en almacenes mal refrigerados.)

**... mientras disminuyen los ingresos**

19. La escasez de ingredientes activos reducirá los volúmenes de producción de algunos fabricantes (<https://theintercept.com/2020/03/19/coronavirus-vaccine-medical-supplies-price-gouging/>); esto no se podrá compensar aumentando los precios del producto terminado. Los productores que tengan contratos a largo plazo con grandes compradores sufrirán más.

20. La recesión, el desvío del gasto en salud hacia productos relacionados con Covid-19 (<https://www.usatoday.com/story/news/health/2020/03/02/coronavirus-response-depleted-public-health-departments-scramble-respond/4868693002/>) o las restricciones generales a las finanzas públicas pueden reducir la financiación pública disponible para otros medicamentos.

21. Las restricciones a la exportación podría hacer que se prioricen las ventas a los clientes de los mercados que pagan más.

22. La presión política para fabricar productos Covid-19 para abastecer al sector público puede desviar la manufactura de productos más lucrativos. Esto afectará especialmente a los países con grandes productores de medicamentos afiliados al estado (<https://en.antaranews.com/news/144266/govt-supports-chloroquine-avigan-administration-to-save-indonesians>).

23. La venta de algunos productos de venta libre relativamente lucrativos podría disminuir por las restricciones de movimiento, o simplemente porque las personas no tienen dinero extra para comprar medicamentos que creen que no son cuestión de vida o muerte.

La reducción de los márgenes de ganancia generará una fuerte presión en los productores para reducir sus costos cuando sea posible. El precio relativamente alto y creciente de los ingredientes activos, junto con la escasez, sugiere que las reducciones en la calidad y cantidad del ingrediente activo podría convertirse en una respuesta generalizada para reducir los costos.

**La capacidad técnica no siempre estará a la altura**

24. En muchos países, la pandemia ha hecho que muchos políticos hablen de la adaptabilidad nacional y la autosuficiencia, y en algunos lugares esto está dando un impulso al desarrollo rápido o a la ampliación de la producción farmacéutica local (<https://koran.tempo.co/read/laporan-utama/451180/pemerintah-menyatakan-impor-2-juta-avigan?>), incluso cuando localmente no se dispone del conocimiento, los equipos o ingredientes necesarios. Es una buena receta para acabar con medicamentos deficientes (ya lo estamos viendo con los equipos de protección <https://www.aljazeera.com/news/2020/03/netherlands-recalls-defective-masks-imported-china-200329141715106.html>).

25. La ampliación rápida de la producción de vacunas o terapias específicas para Covid-19, recientemente desarrolladas, puede ser especialmente vulnerable a errores de producción durante las primeras etapas, simplemente porque todavía no hay suficiente experiencia de fabricación, especialmente a gran escala. Hemos visto esto recientemente, en el caso de kits de baja calidad que España compró a China (<https://www.theguardian.com/world/2020/mar/27/coronavirus-test-kits-withdrawn-spain-poor-accuracy-rate>).

**Pero es menos probable que los reguladores detecten los errores**

26. La respuesta Covid-19 probablemente alterará las funciones reguladoras de rutina (<https://www.theguardian.com/world/2020/mar/27/coronavirus-test-kits-withdrawn-spain-poor-accuracy-rate>). Mientras la atención se centra en los medicamentos y equipos necesarios para responder a la pandemia, se reducirán las inspecciones periódicas a las fábricas y a las cadenas de distribución de otros medicamentos de mayor uso. Consecuentemente, si alguno de los factores anteriores afecta la calidad, es menos probable que se detecte el problema.

27. La presión política por aumentar la producción nacional, así como la presión pública para entregar nuevos medicamentos (<https://www.dailymail.co.uk/news/article-8126105/The-coronavirus-tests-used-world-diagnose-patients-minutes.html>), pueden obligar a los reguladores a acelerar los productos y/o los pueden disuadir de ser estrictos con las empresas a las que tienen que pedir ayuda en momentos de crisis.

**¿Qué podemos hacer al respecto?**

La raíz de la mayoría de estos problemas está en dos desajustes fundamentales (y entrelazados) de la economía mundial. Primero, ha ido aumentando la expectativa de que los gobiernos garanticen la satisfacción de la demanda de medicamentos asequibles, y a la vez se espera que las empresas con ánimo de lucro satisfagan esa demanda. Esto hace que se adopten prácticas de adquisición y producción que incentivan la reducción de costos y socavan la calidad del producto.

En segundo lugar, queremos las eficiencias que una cadena de suministro globalizada tiene en la reducción de precios (y cargar a otros con la contaminación), al mismo tiempo que exigimos la seguridad del suministro a nivel nacional. Como muestra la pandemia actual, no se pueden tener ambas cosas.

Arreglar esas fallas fundamentales en el modelo económico global está muy por encima del nivel salarial de nuestro equipo de

investigación. Pero mientras tanto, podemos utilizar nuestro análisis para señalar qué medicamentos están en mayor riesgo, en este momento. Ninguno de los factores anteriores es, por sí solo, un indicador claro de que es muy probable que un medicamento en particular sea de calidad inferior o esté falsificado. Pero cuando los factores 1 a 15 se combinan en un índice:

Indicadores de demanda creciente e indicadores de oferta restringida e indicadores de posibles buenas ganancias e indicadores de bajo riesgo de ser detenido; para un producto específico (y a veces incluso una marca específica) en un mercado específico ...

... entonces tenemos una indicación clara de que el producto podría ser falso. Los reguladores pueden usar este índice como sistema de alerta temprana para activar las inspecciones y advertir a los farmacéuticos y al público que se deben fijar en productos específicos o que deben tener cuidado con ciertas fuentes de suministro.

Lo mismo ocurre con los factores 16-27; si un producto cumple con muchas de esas características simultáneamente, corre un alto riesgo de ser deficiente. Si el regulador nacional no puede

responder aumentando las inspecciones y cerrando a los productores que no cumplen, ya sea porque están políticamente impedidos o porque no tienen la capacidad, un sistema de alertas puede al menos ayudar a los compradores a mejorar sus decisiones.

En Indonesia, donde algunos de nosotros tenemos nuestra base, estábamos (antes de que ocurriera la pandemia) trabajando con el regulador nacional de medicamentos para probar un sistema que utiliza datos de mercado para identificar productos con alto riesgo de ser deficientes o falsificados (lo llamamos MedsWatch). Todavía estamos en las primeras etapas, pero parece que funciona bastante bien. De hecho, lo suficientemente bien como para justificar la reestructuración de nuestros indicadores para los 27 factores de riesgo enumerados anteriormente, para desarrollar un sistema de alerta temprana por la calidad de los medicamentos afectados por la pandemia Covid-19.

Mientras tanto, no acumule medicamentos (porque contribuirá a generar muchos problemas para otras personas), ni compre sus píldoras a través de Internet de proveedores no regulados (lo que podría terminar siendo un problema para usted).