

Boletín Fármacos: *Farmacovigilancia*

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



SALUD
Y FÁRMACOS

Volumen 25, número 3, agosto 2022



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

Editores

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

Asesores en Farmacología

Rogelio A. Fernández Argüelles, México
Mariano Madurga, España

Asesor de Farmacia

Emilio Pol Yanguas

Asesor en Prescripción y Utilización

Juan Gervás, España

Corresponsales

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

Webmaster

People Walking

Equipo de Traductores

Núria Homedes, EE UU
Enrique Muñoz Soler, España

Antonio Ugalde, EE.UU.

María Cristina Latorre, Colombia
Andrea Carolina Reyes Rojas, Colombia

Editores Asociados

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

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

Los materiales que se envíen para publicarse en uno de los números deben ser recibidos con treinta días de anticipación a su publicación. El envío debe hacerse preferiblemente por correo electrónico, a ser posible en Word o en RTF, a Núria Homedes (nhomedes@hotmail.com). 632 Skylda Dr, El Paso Tx 79912. Teléfono: (202) 9999079. ISSN 2833-1281. DOI 10.5281/zenodo.6975019

Índice
BF: Farmacovigilancia 2022; 25 (3)

Novedades sobre Vacunas y Tratamientos Covid

Actualización sobre la miocarditis relacionada con las vacunas de ARN mensajero contra la covid-19 tozinamerán (Comirnaty) y elasomerán (Spikevax) Rev Prescrire 2022; 31 (234): 44-45	1
Eventos adversos graves de especial interés tras la vacunación con ARNm en los ensayos aleatorios. Fraiman J, Erviti J, Jones M, Greenland S et al.,	3
La vacuna covid de Moderna causa más efectos secundarios poco frecuentes de tipo cardíaco que otras vacunas Jim Wappes	4
Asociación entre la administración de vacunas covid-19 durante el embarazo y la incidencia de la infección por el SARS-CoV-2 en los lactantes Carlsen EØ, Magnus MC, Oakley L, et al.	5
Parálisis facial y vacunas covid de ARNm Salud y Fármacos	6
EMA: Alergias graves, efecto secundario de vacuna Novavax Ciudadanía Express, 15 de julio de 2022	7
Informe de farmacovigilancia sobre vacunas covid AEMPS, 25 de mayo de 2022	7

Solicitudes y Retiros del Mercado

Cambios principales en la actualización de la lista de medicamentos a evitar de 2022 Rev Prescrire 2022; 31 (234): 52	7
Anfepramona. Medicamentos contra la obesidad perjudiciales para la salud Jennifer Velasco Ruiz	8
Pfizer retira del mercado otro medicamento para la presión arterial Aaron Kassraie	9
Romidepsina. Celgene Corporation y Teva Pharmaceutical Industries Ltd: Retirada de la aprobación para tratar el linfoma periférico de células T para ISTODAX FDA, 9 de mayo de 2022	10
La FDA retira la aprobación del medicamento para linfoma Ukoniq (umbralisib) debido a preocupaciones de seguridad FDA, 7 de junio de 2022	11
Tegaserod. La terapia para el síndrome del intestino irritable se retira del mercado (de nuevo) Maiya Focht	11
Ecuador. Retiran medicamentos que contengan ranitidina Diario Crónica, 28 de abril de 2022	12
Europa. Soluciones de hidroxietil-almidón: suspensión de comercialización en España AEMPS, 20 de junio de 2022	12

Solicitudes y Cambios al Etiquetado/Ficha Técnica

La FDA exige que se mencione el riesgo de suicidio de un medicamento contra la calvicie Dan Levine	13
Rucaparib. La AEMPS actualiza la información sobre el uso de rucaparib (Rubraca) como tratamiento oncológico en tercera línea o posterior: recomendación de retirada de la indicación AEMPS, 22 de julio de 2022	13
Dudas en torno a la efectividad de Vascepa Salud y Fármacos	14

Reacciones Adversas e Interacciones

Medicamentos que causan diarrea Worst Pills, Best Pills Newsletter marzo 2022	15
Tics provocados por medicamentos: psicotrópicos y montelukast Rev Prescrire 2022; 31 (235): 77	16
Riesgo de cáncer de mama con antipsicóticos elevadores de prolactina. Un estudio observacional en mujeres de EEUU (edades entre 18 y 64 años). Rahman T, Sahrman JM, Olsen MA, Nickel KB, Miller JP, Ma C, Gruzza RA.	17
La FDA advierte sobre un posible aumento del riesgo de muerte y efectos secundarios graves con el medicamento contra el cáncer Copiktra (duvelisib) FDA, 7 de julio de 2022	28
Flecainida: ¿paros cardíacos y muertes? Rev Prescrire 2022; 31 (234): 46-47	29
Uso prolongado de inhibidores de la bomba de protones y riesgo de diabetes tipo 2: resultados de un gran estudio anidado de casos y controles basado en la población Ciardullo S, Rea F, Savaré L, et al.	31
Eventos adversos asociados a inhibidores de la JAK en 126.815 informes de la base de datos de farmacovigilancia de la OMS. Hoisnard L, Lebrun-Vignes B, Maury S. et al.	31
Inmunoestimulantes inhibidores de los puntos de control inmunitarios: necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson Rev Prescrire 2022; 31 (234): 47	32
Isotretinoína: trastornos del desarrollo neuropsiquiátrico, sin malformaciones visibles al nacer Rev Prescrire 2022; 31 (236): 104	32
Triptanos durante el embarazo: más señales de seguridad (continuación) Rev Prescrire 2022; 31 (236): 105	34
Interacciones medicamentosas importantes con los bloqueantes del receptor de angiotensina Worst Pills, Best Pills Newsletter, marzo 2022	35
A medida que evolucionan los tratamientos de la EM, aumenta el riesgo de interacciones medicamentosas Randy Dotinga	37

Precauciones

Antiinflamatorios y dolor crónico El Médico Interactivo, 20 de mayo 2022	38
Levonorgestrel. ISP informa que la efectividad anticonceptiva de Levonorgestrel puede verse disminuida con el uso de otros medicamentos o hierbas medicinales ISP, 22 de abril de 2022	39
El uso regular de fármacos para la disfunción eréctil se asocia a problemas oculares Slomski A.	39
Exposición prenatal a antibióticos, asma y problema atópicos: Una revisión sistemática y un metaanálisis Cait A, Wedel A, Arntz JL, et al.	40
Asociación del uso de macrólidos orales con la pérdida de audición neurosensorial en pacientes externos (niños, adolescentes y adultos jóvenes) Dabekaussen KFAA, Andriotti T, Ye J, et al.	40
Estudio prospectivo de cohorte de la función renal y el recambio óseo en adultos coinfectados por los virus de la hepatitis B (VHB) y VIH con alta prevalencia de uso de terapia antirretroviral basada en tenofovir	

Gizaw A, King WC, Hinerman AS, et al	41
Estudio longitudinal sobre el uso de analgésicos y el riesgo de tinnitus persistentes. Curhan SG, Glicksman J, Wang M, Eavey RD, Curhan GC	42
Los productos de jarabe a base de miel o con sabor a miel que se promocionan y venden para mejorar el rendimiento sexual pueden contener fármacos ocultos que podrían perjudicarte FDA, 12 de julio de 2022	42
El suplemento dietético que está tomando podría estar contaminado con medicamentos de venta con receta e ingredientes ocultos peligrosos, según un nuevo estudio Michael White	43

Otros Temas de Farmacovigilancia

Algunos medicamentos de uso frecuente contaminados con impurezas de nitrosaminas cancerígenas. Worst Pills, Best Pills Newsletter, marzo 2022	45
N-nitrosaminas en los medicamentos: un problema actual, una realidad antigua de Castro Aglio T, Diniz V, Araujo MF et al.	47
Influencia de los anticonceptivos hormonales orales en la aparición de trombosis venosa profunda. Gondim ACS, Almeida CSA, Passos MAN	47
Impacto de los cambios en el etiquetado de los productos de acetaminofén en Canadá sobre los ingresos hospitalarios por sobredosis accidental de acetaminofén: un estudio basado en la población Tony Antoniou, Qi Guan, Diana Martins and Tara Gomes	47
Inicio de tratamiento con hidroxizina después de las advertencias de seguridad de arritmias cardíacas en el Reino Unido y Canadá: Un estudio longitudinal de cohorte. Morrow RL, Mintzes B, Souverein PC et al.	48
La prohibición de las combinaciones de dosis fijas de antimicrobianos en la India: ¿ganando la batalla, perdiendo la guerra? Sulis G, Pradhan R, Kotwani A. et al.	49
Los problemas con la terapia génica en la enfermedad de Duchenne: un problema de clase Salud y Fármacos	49

Novedades sobre Vacunas y Tratamientos Covid

Actualización sobre la miocarditis relacionada con las vacunas de ARN mensajero contra la covid-19 tozinamerán (Comirnaty) y elasomerán (Spikevax)

Rev Prescrire 2022; 31 (234): 44-45

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2022; 25(3)**Tags:** miocarditis, pericarditis, PRAC, ARNm, covid, prevención covid, pandemia, ANSM, estudio israelí

- En otoño de 2021, se habían publicado en el mundo algunos artículos de revisión por pares e informes de agencias reguladoras sobre casos de miocarditis atribuidos a las vacunas de ARN mensajero contra la covid-19 *tozinamerán* (Comirnaty) y *elasomerán* (Spikevax). ¿Qué se sabe en la actualidad sobre la incidencia, la gravedad y los factores de riesgo relacionados con este efecto adverso?

A mediados de 2021, después de analizar informes de Europa y otras regiones, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) europeo llegó a la conclusión de que las vacunas de ARN mensajero contra la covid-19 *tozinamerán* (Comirnaty) y *elasomerán* (Spikevax) provocan casos muy poco frecuentes de miocarditis [1]. Generalmente, ocurrieron durante los 14 días después de recibir la segunda dosis, en adolescentes u hombres menores de 30 años, y se resolvieron a los pocos días. En EE UU, se obtuvieron datos similares. Después de algunos meses, ¿qué más se sabe sobre este efecto adverso y, en especial, sobre su incidencia, gravedad y factores de riesgo? ¿Existe el mismo riesgo con ambas vacunas?

Este artículo resume algunos descubrimientos clave de la revisión bibliográfica de *Prescrire*.

Aumento de la incidencia de miocarditis detectada a nivel de población, en estudios que involucran a varios millones de personas. Un estudio que analizó los datos de 40 hospitales que pertenecen a una red de servicios médicos privados en EE UU mostró que la mediana mensual de incidencia de miocarditis en estos hospitales fue casi 60% mayor tras el inicio de la campaña de vacunación contra la covid-19 —en la que se usó *tozinamerán* o *elasomerán*— que durante los 24 meses anteriores ($p < 0,001$) [2]. Un análisis de las historias clínicas de aproximadamente dos millones de pacientes (en su mayoría adultos) en esta red (que habían recibido al menos una dosis de alguna de estas vacunas) identificó alrededor de 10 casos de miocarditis por cada millón de dosis administradas. El riesgo de miocarditis parecía más marcado en hombres, en personas jóvenes, después de la segunda dosis y con *elasomerán*.

Se obtuvieron resultados similares en un estudio en Israel, que utilizaron una base de datos nacional de servicios médicos que incluyó a casi cinco millones de vacunados con *tozinamerán* [3]. La incidencia de miocarditis fue claramente superior (y estadísticamente significativa) tras la campaña de vacunación que durante los tres años anteriores, sobre todo después de la segunda dosis, cuando fue cinco veces mayor. El riesgo de miocarditis fue más marcado en los hombres, después de la segunda dosis y en las personas más jóvenes (de 16 a 24 años).

Algunas docenas de informes de miocarditis por cada millón de dosis de vacunas de ARN mensajero. El 30 de septiembre de

2021, la Agencia francesa de Productos para la Salud (ANSM) había recibido 377 informes de miocarditis atribuida a *tozinamerán*, lo que equivale a una incidencia total de cinco casos por cada millón de dosis. La incidencia fue más marcada en hombres que en mujeres, después de la segunda dosis más que de la primera, y más en jóvenes que en personas mayores. Por ejemplo, se informaron aproximadamente 40 casos por cada millón de dosis en hombres de 18 a 24 años, y aproximadamente dos casos por cada millón de primeras dosis en mujeres mayores de 30 años [4].

Con *elasomerán*, se informaron aproximadamente 11 casos por cada millón de dosis, con variaciones similares entre subgrupos, que oscilaron desde casi 140 casos informados por cada millón de segundas dosis de *elasomerán* en hombres de 18 a 24 años a solo un caso por cada millón de primeras dosis de *elasomerán* en mujeres mayores de 30 años [4].

El 20 de octubre de 2021, la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos para el Cuidado de la Salud (MHRA) del Reino Unido había recibido aproximadamente ocho informes de miocarditis por cada millón de dosis de *tozinamerán*, y aproximadamente 31 informes por cada millón de dosis de *elasomerán*. A modo de comparación, los informes de miocarditis por cada millón de dosis de la vacuna de vector viral *ChAdOx1-S* (Vaxzevria) contra la covid-19 fueron aproximadamente tres [5].

El 24 de octubre de 2021, la Administración de Bienes Terapéuticos de Australia (TGA) había recibido aproximadamente 17 informes de miocarditis por cada millón de dosis de *tozinamerán* en hombres, y 7 por cada millón de dosis en mujeres. Solo se habían administrado 500.000 dosis de *elasomerán* [6].

Más frecuente en hombres jóvenes después de la segunda dosis. El CDC de Estados Unidos publicó los datos disponibles hasta el 6 de octubre de 2021, basados en aproximadamente 2500 informes, fijándose especialmente en los de casos de miocarditis que ocurrieron durante la semana posterior a la vacunación [7].

La mayor incidencia con *tozinamerán* fue de aproximadamente 69 informes de miocarditis por cada millón de segundas dosis en varones de 16 o 17 años (y aproximadamente 37 en hombres de 18 a 24 años), frente a menos de un caso por cada millón de primeras dosis en mujeres, incluso entre las más jóvenes [7].

Con *elasomerán* (cuyo uso solo se autorizó para personas mayores de 18 años en EE UU), el CDC recibió aproximadamente 38 informes por cada millón de segundas dosis administradas a hombres de 18 a 24 años, frente a menos de un informe por cada millón de primeras dosis administradas a mujeres, incluso entre las más jóvenes [7].

Generalmente pocos días después de la vacunación. En el estudio basado en las historias clínicas de aproximadamente dos

millones de pacientes de una red de servicios de salud de EE UU, la mitad de los casos de miocarditis ocurrieron dentro de los 3,5 días posteriores a la vacunación [2]. En el estudio israelí con aproximadamente cinco millones de personas que recibieron *tozinamerán*, la mitad de los casos de miocarditis ocurrieron hasta casi 10 días después de la primera dosis, y dentro de los 3 días posteriores a la segunda dosis [3]. En otro estudio israelí, en el que se identificaron 54 casos de miocarditis relacionados con *tozinamerán* en la base de datos de una red de servicios médicos, la mitad de los casos ocurrieron dentro de los 9 días posteriores a la primera dosis y dentro de los 5-6 días posteriores a la segunda dosis [8].

Síntomas inespecíficos. Los síntomas de la miocarditis normalmente son inespecíficos. Por lo general incluyen: fatiga, dolor torácico, disnea, síntomas de insuficiencia cardíaca o incluso shock cardiogénico, arritmia y muerte súbita [9]. En el estudio israelí de 54 casos de miocarditis relacionados con *tozinamerán*, los pacientes experimentaron dolor torácico (80%); fiebre (9%); y disnea (6%) [8]. 20% de los pacientes padecieron un derrame pericárdico.

Entre los 33 casos que se informaron en Francia a finales de agosto de 2021, en adolescentes de 12 a 18 años que habían recibido *tozinamerán*, 80% experimentaron dolor torácico, 20% experimentaron fiebre y 10% experimentaron diarrea [10].

A menudo, los pacientes debieron ser hospitalizados, después se empezaron a recuperar. En el estudio israelí con aproximadamente cinco millones de personas que recibieron *tozinamerán*, incluyendo casi un millón de personas entre 20 y 29 años, un hombre de 22 años murió por una miocarditis aguda atribuida a la vacuna [3]. En el otro estudio israelí de 54 casos de miocarditis relacionados con *tozinamerán*, 41 casos se consideraron leves, 12 se consideraron intermedios y 1 se consideró grave, por la presencia de shock cardiogénico [8]. Después de una mediana de seguimiento de 83 días, un paciente fue hospitalizado nuevamente, y un hombre mayor de 80 años con una enfermedad arterial coronaria preexistente murió en su hogar, aunque no se estableció la causa de la muerte. La mediana del tiempo de hospitalización fue de tres días. 65% de los pacientes fueron dados de alta sin un tratamiento continuado. 71% de los pacientes que se sometieron a una ecocardiografía cuando fueron hospitalizados mostraban un funcionamiento normal del ventrículo izquierdo. 10 de los 14 pacientes que parecían tener una disfunción en el ventrículo izquierdo no mostraron ninguna mejoría en el momento en el que dejaron el hospital. En 5 de estos 10 pacientes se realizó una ecocardiografía dentro de los 25 días posteriores al alta hospitalaria, y en todos los casos la función ventricular izquierda había vuelto a la normalidad [8]. En general, uno de cada dos casos de miocarditis aguda se resuelve en dos a cuatro semanas [11].

En el estudio que se basó en las historias clínicas de aproximadamente dos millones de vacunados en una red de servicios médicos privados de EE UU, 19 de 20 pacientes con miocarditis atribuida a una vacuna fueron hospitalizados; la mediana de la estadía hospitalaria fue de dos días. Ninguno fue hospitalizado nuevamente ni hubo muertes. Después de una mediana de seguimiento de 23 días, los trastornos se habían resuelto en 13 casos, y 7 casos mostraban una mejoría [2]. En Francia, a finales de agosto de 2021, 201 de los 238 pacientes con

miocarditis atribuida a *tozinamerán* (que se consideró grave) fueron hospitalizados; 20 de esos casos se consideraron potencialmente mortales (aunque no se dieron más detalles) y un paciente murió [10].

En la práctica, a finales de octubre de 2021: la miocarditis es muy rara, pero se debe tener en cuenta, sobre todo en los hombres jóvenes. En los resultados publicados de los ensayos clínicos comparativos que se realizaron para obtener el permiso de comercialización de las vacunas de ARN mensajero contra la covid-19, en los que se incluyeron a decenas de miles de personas, la miocarditis fue rara en los grupos vacunados y en los grupos de control, y los ensayos clínicos no tuvieron el poder estadístico para demostrar este efecto adverso raro [1,12,13]. Se detectó una señal de seguridad muy insignificante para la miocarditis relacionada con estas vacunas después de que se hubiera vacunado a cientos de millones de personas, y de que los profesionales de salud y los pacientes hubieran monitoreado e informado los eventos adversos a los sistemas de farmacovigilancia. Después, los estudios que utilizaron las bases de datos de los servicios de salud confirmaron y cuantificaron esta señal de seguridad.

Este efecto adverso es más frecuente en hombres que en mujeres, en jóvenes que en mayores, después de la segunda dosis más que después de la primera, y probablemente más con *elasomerán* (de 100 microgramos de ARN mensajero) que con *tozinamerán* (de 30 microgramos de ARN mensajero) [13]. Para finales de octubre de 2021, es difícil ser más específicos sobre estos factores de riesgo por la rareza de este efecto adverso. Todavía se desconoce si la incidencia es mayor después de una tercera dosis administrada varios meses después de las dos primeras. Tampoco se sabe si el riesgo será diferente con la mitad de la dosis de *elasomerán* (50 microgramos de ARN mensajero) que se autorizó en la UE a finales de octubre de 2021 [14]. Y no se sabe si la miocarditis provocada por estas vacunas deja alguna secuela a largo plazo. Los síntomas de miocarditis (aunque pueden indicar otros trastornos) que aparecen durante los días posteriores a la administración de una vacuna de ARN mensajero contra la covid-19 son principalmente fatiga, dolor torácico, disnea, síntomas de insuficiencia cardíaca o incluso shock cardiogénico, y arritmia.

Este efecto adverso puede ser molesto y en ocasiones grave, pero parece extremadamente raro que un paciente pueda morir por una miocarditis relacionada con estas vacunas. Por el contrario, a principios de noviembre de 2021, las vacunas de ARN mensajero contra la covid-19 siguen siendo una buena opción con eficacia demostrada para reducir el riesgo de padecer la enfermedad, sobre todo la forma grave, siempre que no surja una variante local o regional que sea resistente a estas vacunas. En el contexto de la epidemia de 2020-2021, la mortalidad asociada a la miocarditis provocada por la vacuna parece ser menor que la asociada a la covid-19, incluso en los hombres jóvenes [1].

Las vacunas contra la covid-19 son un complemento para otras medidas de prevención, no un reemplazo.

Referencias

1. Prescrire Editorial Staff "Known adverse effects of messenger RNA covid-19 vaccines as of mid-2021" *Prescrire Int* 2021; **30** (231): 264-265.
2. Diaz GA et al. "Myocarditis and pericarditis after vaccination for COVID-19" *JAMA* 2021; **326** (12): 1210-1212.

3. Mevorach D et al. "Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccine against Covid-19 in Israel" *N Engl J Med* 2021; online: 10 pages + Supplementary Appendix: 15 pages.
4. ANSM "Enquête de pharmacovigilance du vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty Focus mensuel n° 1 situations spécifiques jusqu'au 30 septembre 2021": 11 pages.
5. MHRA "Coronavirus vaccine – weekly summary of Yellow Card reporting updated 28 October 2021": 14 pages.
6. TGA "COVID-19 vaccine weekly safety report" 28 October 2021: 7 pages.
7. Su JR "Myopericarditis following COVID-19 vaccination: updates from the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)" 21 October 2021. www.cdc.gov accessed 26 October 2021: 23 pages.
8. Witberg G et al. "Myocarditis after Covid-19 vaccination in a large health care organization" *N Engl J Med* 2021; online: 8 pages + Supplementary appendix: 15 pages.
9. Cooper LT et al. "Clinical manifestations and diagnosis of myocarditis in adults" UpToDate. www.uptodate.com accessed 13 October 2021: 40 pages.
10. CRPV de Bordeaux et al. "Enquête de pharmacovigilance du vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty Rapport n° 18: période du 2 juillet 2021 au 26 août 2021": 76 pages.
11. EMA "Updated Signal assessment report on Myocarditis, pericarditis with Tozinameran (COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside-modified) – COMIRNATY)" 2 September 2021: 86 pages.
12. EMA "Signal assessment report on myocarditis and pericarditis with Spikevax (previously COVID-19 Vaccine Moderna)" 2 September 2021: 121 pages.
13. Prescrire Editorial Staff "Tozinameran (Comirnaty®), covid-19 vaccine mRNA 1273 (Covid-19 vaccine Moderna®) and the covid-19 pandemic. Marked reduction in the risk of developing covid-19, and no worrying safety signals" *Prescrire Int* 2021; **30** (227): 145-147.
14. EMA "Spikevax. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation" 29 October 2021: 18 pages.

Eventos adversos graves de especial interés tras la vacunación con ARNm en los ensayos aleatorios.

(*Serious Adverse Events of Special Interest Following mRNA Vaccination in Randomized Trials*).

Fraiman J, Erviti J, Jones M, Greenland S et al.,

Disponible en SSRN: <https://ssrn.com/abstract=4125239>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2022; 25(3)

Tags: ensayos clínicos, FDA, CEPI, Brighton Collaboration, pandemia, covid, vacuna covid, balance riesgo beneficio, uso de vacunas covid, balance riesgo beneficio, CDC

Resumen

Introducción: En 2020, antes de que se empezara a distribuir la vacuna covid-19, la Coalition for Epidemic Preparedness Innovations y Brighton Collaboration generaron una lista prioritaria de posibles eventos adversos relacionados con las vacunas covid-19, que fue respaldada por la Organización Mundial de la Salud. Utilizamos la lista de Brighton Collaboration para evaluar los acontecimientos adversos graves de especial interés que se observaron durante los ensayos aleatorios de fase III de las vacunas covid-19 de ARNm.

Métodos: Análisis secundario de los acontecimientos adversos graves que se notificaron durante los ensayos clínicos aleatorios de fase III, controlados con placebo, de las vacunas covid-19 de ARNm de Pfizer y Moderna (NCT04368728 y NCT04470427), centrando el análisis en los posibles acontecimientos adversos de especial interés identificados por la Brighton Collaboration.

Resultados: Las vacunas de ARNm covid-19 de Pfizer y Moderna se asociaron a un mayor riesgo de acontecimientos adversos graves de especial interés, el aumento del riesgo absoluto fue de 10,1 y 15,1 por cada 10.000 vacunados respecto a los valores de referencia en el grupo placebo de 17,6 y 42,2 (IC del 95%: -0,4 a 20,6 y -3,6 a 33,8), respectivamente. Al combinar los resultados de ambas vacunas de ARNm se asociaron con un aumento del riesgo absoluto de acontecimientos adversos graves de especial interés de 12,5 por 10.000 (IC del 95%: 2,1 a 22,9). En los ensayos de Pfizer y Moderna, el exceso de riesgo de acontecimientos adversos graves de especial interés superó la reducción del riesgo de hospitalización por covid-19 en relación con el grupo de placebo (2,3 y 6,4 por cada 10.000 participantes, respectivamente).

Discusión: El exceso de riesgo de acontecimientos adversos graves documentado en nuestro estudio indica que hay que hacer análisis formales de daños y beneficios, en particular estudios estratificados según el riesgo de resultados graves tras la infección por covid-19, como la hospitalización o la muerte.

Disponible en el enlace que aparece en el encabezado (preprint)

Nota de Salud y Fármacos. Maryanne Demasi ha publicado una nota [1] afirmando que los resultados de este estudio contradicen lo expresado por la FDA: que los beneficios de las vacunas de ARNm superan sus riesgos. A continuación, resumimos algunos aspectos de la nota de Demasi que no se mencionan en el artículo.

Una de cada 800 personas experimentó un acontecimiento adverso grave tras recibir cualquiera de las vacunas de ARNm (IC del 95%: 437 a 4 762). "Es una cifra muy alta para una vacuna. Ninguna otra de las vacunas que hay en el mercado se le acerca", afirma Martin Kulldorff, profesor de medicina de Harvard (en excedencia) y antiguo miembro del comité de seguridad de vacunas de los CDC, que no participó en el estudio. Kulldorff afirma que entre las vacunas comercializadas en EE UU, la que más cercana a estas cifras es la que combina la triple vírica con la vacuna de la varicela, que ya no se recomienda para los niños de un año porque se descubrió que el exceso de riesgo de convulsiones febriles era de 1 entre 2.300, comparado con administrar las vacunas triple vírica y de la varicela por separado (sin exceso de riesgo en los niños de 5 años).

El estudio de Fraiman et al. descubrió que la mayoría de los eventos adversos graves que ocurrieron durante los ensayos se debieron a trastornos de la coagulación y a problemas cardiovasculares. Lo que parece corroborar los informes de las bases de datos de farmacovigilancia.

Kulldorff afirma que, si bien los ensayos aleatorios ofrecen evidencia de alto nivel sobre una asociación causal entre la vacuna y los daños, también se puede obtener información valiosa

a partir de los datos de farmacovigilancia, que incluyen millones de vacunaciones.

Las mejores bases de datos para el registro de eventos adversos provienen del Vaccine Safety Datalink (VSD) de los CDC y del Biologics and Effectiveness Safety System (BEST) de la FDA. Pero hay un problema: las agencias no analizan esta información ni la comparten con el público.

"Es un escándalo", dice Kulldorff. "En julio de 2021, la FDA sacó un comunicado de prensa diciendo que había encontrado una señal de problemas cardiovasculares, pero no ha comunicado ninguna información de seguimiento. Una señal puede ser real o no, y la FDA y los CDC tienen la obligación de ser abiertos y transparentes con el público, mostrando que las vacunas son seguras cuando lo son, y siendo honestos cuando hay reacciones adversas", añade.

Jay Bhattacharya, profesor de Medicina de la Universidad de Stanford, afirma que determinar si los beneficios superan a los daños no es fácil. Depende de la edad de la persona, ya que la diferencia en la tasa de mortalidad por infección entre los jóvenes y los mayores llega a ser de 1000 veces. Y afirma: "Yo diría que el balance de riesgos y beneficios favorece la vacunación de todos los mayores de 65 años y no la recomienda para la mayoría de los menores de 30 años ... Para las edades intermedias, es una zona gris en la que la vacunación tenía sentido para algunos y no para otros, dependiendo de factores de riesgo como la diabetes y la obesidad mórbida y, por supuesto, de la infección previa. Recomendarla para toda la población joven, creo que fue un error".

Kulldorff está de acuerdo. "Lo correcto en su momento fue autorizar las vacunas para las personas mayores que tienen un mayor riesgo de morir por covid-19, personas de 70, 80 y 90 años, no para los más jóvenes. Pero aún no sabemos dónde debería haber estado el límite". Es una de las razones por las que Kulldorff se ha mostrado en contra de la obligatoriedad de las vacunas. "Si no se conocen los riesgos, hay que dejar que la gente tome su propia decisión, dar toda la información que se tiene y no obligar a la gente a tomarla", dice Kulldorff.

"Además, la FDA debería haber exigido que los ensayos originales se diseñaran para detectar los resultados importantes, como hospitalizaciones y muertes, y deberían haber hecho el ensayo con personas mayores porque estaban mal representadas en los ensayos originales", añade Kulldorff.

Tras la reflexión...

El análisis de Fraiman ha revelado que la FDA y los CDC infravaloraron los daños de las vacunas de ARNm en diciembre de 2020. Al autorizar y recomendar una campaña de vacunación en toda la población, las autoridades descuidaron la protección de los ancianos y expusieron a muchos jóvenes a daños innecesarios. A medida que la pandemia avanza y surgen nuevas variantes, los beneficios de las vacunas de ARNm seguirán disminuyendo, mientras que los daños probablemente se agravarán.

Referencias

1. Demasi Maryanne, The Serious Adverse Events of mRNA Covid-19 Vaccine Trials, 11 de julio de 2022 <https://maryannedemasi.com/publications/f/the-serious-adverse-events-of-mrna-covid-19-vaccine-trials>

La vacuna covid de Moderna causa más efectos secundarios poco frecuentes de tipo cardíaco que otras vacunas (Rare heart-related side effects higher with Moderna COVID vaccine)

Jim Wappes

CIDRAP News, junio 2022

<https://www.cidrap.umn.edu/news-perspective/2022/06/rare-heart-related-side-effects-higher-moderna-covid-vaccine>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022; 25(3)

Tags: ARNm, pandemia, vacuna covid, miocarditis, pericarditis, Pfizer, BioNTech, hombres jóvenes

Aunque ambas complicaciones fueron poco frecuentes, los datos de Ontario muestran tasas más elevadas de miocarditis y pericarditis con la vacuna covid-19 de Moderna que con la de Pfizer-BioNTech. Según un estudio publicado en JAMA Network Open [1], cuando se amplió el intervalo de tiempo entre ambas dosis de la vacuna, las tasas de eventos adversos disminuyeron para ambas vacunas.

La miocarditis es una inflamación del músculo cardíaco, y la pericarditis consiste en la inflamación de la fina membrana que rodea el corazón.

Tasa cinco veces mayor cuando el intervalo entre las dosis es corto

En este estudio, los investigadores de Salud Pública de Ontario, la Universidad de Toronto y la organización sin ánimo de lucro ICES analizaron los datos de las 19.740.741 dosis de las vacunas covid de ARNm que se administraron en la provincia entre el 14

de diciembre de 2020 -cuando las vacunas estuvieron disponibles por primera vez- y el 4 de septiembre de 2021

El sistema de notificación electrónica de Ontario reveló 297 casos de miocarditis o pericarditis entre los receptores de la vacuna, es decir, unos 15 casos por cada millón de dosis de la vacuna.

De los 297 casos, 228 (76,8%) se produjeron en hombres, y la edad media de los pacientes afectados fue de 24 años (rango, 12 a 81 años). Además, 207 (69,7%) de los casos se produjeron tras la segunda dosis de la vacuna.

Casi todos los casos (290, o el 97,6%) requirieron una visita al servicio de urgencias, y 210 (el 70,7%) fueron hospitalizados. El número de hospitalizaciones fue de 87 por miocarditis, 33 por pericarditis y 90 personas presentaron ambas afecciones.

Cuando los investigadores se centraron únicamente en las personas que recibieron su segunda dosis durante el periodo de vigilancia pasiva reforzada (a partir del 1 de junio de 2021), descubrieron que la incidencia de miocarditis o pericarditis fue de

62,5 casos por millón de dosis después de la segunda dosis de Moderna (intervalo de confianza [IC] del 95%, 42,4 a 88,6), en comparación con los 29,0 casos por millón de dosis (IC del 95%, 20,2 a 40,3) de Pfizer, es decir, más del doble.

Los hombres de 18 a 24 años tuvieron la tasa más alta: 299,5 casos por millón de dosis después de la segunda dosis de Moderna (IC del 95%, 171,2 a 486,4), en comparación con 59,2 casos por millón de dosis (IC del 95%, 19,2 a 138,1) de Pfizer, es decir, aproximadamente cinco veces más con la vacuna de Moderna.

Al evaluar el efecto del intervalo entre las dosis, los investigadores descubrieron que la incidencia de cualquiera de las dos afecciones se reducía, para ambas vacunas, en una quinta parte cuando el intervalo era más largo.

Registraron sólo 16,2 casos de miocarditis o pericarditis por millón de dosis de Moderna cuando el intervalo era de 56 días o más, en comparación con 83,9 casos por millón cuando el intervalo era de 30 días o menos. En el caso de la vacuna de Pfizer, el intervalo más largo generó 9,6 casos por millón, en comparación con 52,1 casos por millón para el intervalo más corto.

Los datos del estudio también revelaron que una dosis de Pfizer seguida de una dosis de Moderna se asoció a tasas más elevadas de miocarditis o pericarditis que dos dosis consecutivas de la vacuna Moderna, un hallazgo que, según los autores, requiere mayor estudio.

Todavía son reacciones adversas raras o muy raras".

Los autores escriben: "Varios organismos asesores en materia de inmunización, incluyendo los de Canadá, EE UU, Australia y el Reino Unido, han emitido guías describiendo algunas consideraciones u ofreciendo recomendaciones claras para utilizar intervalos más largos entre las dosis de la serie primaria de vacunas, con el doble objetivo: mejorar la duración de la respuesta inmunitaria y, posiblemente, reducir el raro riesgo de miocarditis o pericarditis".

Al poner el riesgo en perspectiva, añaden: "Estos hallazgos se deben evaluar en el contexto del riesgo absoluto, ya que la miocarditis y la pericarditis siguen siendo acontecimientos raros o muy raros".

Concluyen: "Los resultados de este estudio sugieren que modificar los programas de vacunas covid-19 con ARNm para incorporar consideraciones en función de la edad y recomendar intervalos más largos entre las dosis puede reducir el riesgo de que se produzcan estos acontecimientos."

En un comentario a este artículo que se publicó en la misma revista, Eric Weintraub, MPH, de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE.UU., Matthew Oster, MD, MPH, de la Universidad de Emory, y Nicola Klein, MD, PhD, del Centro de Estudio de Vacunas de Kaiser Permanente [2], señalan que el menor número de efectos secundarios ligados a un intervalo de dosis más largo es un hallazgo importante.

Escriben: "Aunque las cifras absolutas fueron bajas, hubo una reducción consistente de las tasas de miocarditis o pericarditis al prolongar los intervalos entre las dosis, y las tasas más bajas se produjeron entre los individuos con intervalos entre dosis de 56 días o más". Además, los datos de otros países indican que la eficacia de la vacuna puede ser mayor con un intervalo entre dosis para las vacunas de ARNm de 6 a 8 semanas en comparación con el intervalo de 3 a 4 semanas que se recomienda en EE UU.

"Por lo tanto, un intervalo de ocho semanas puede ser óptimo para algunas personas de 12 años o más, especialmente para los hombres de 12 a 39 años".

Los comentaristas también señalan que "la vacunación contra la covid-19 ha evitado una morbilidad y una mortalidad considerables, y ha sido la estrategia de prevención primaria más eficaz contra la infección por covid-19 y sus complicaciones graves", pero añaden que los científicos deben permanecer atentos y vigilar por si aparecen casos de miocarditis, pericarditis u otros efectos adversos.

Referencia

1. Buchan SA, Seo CY, Johnson C, et al. Epidemiology of Myocarditis and Pericarditis Following mRNA Vaccination by Vaccine Product, Schedule, and Interdose Interval Among Adolescents and Adults in Ontario, Canada. *JAMA Netw Open*. 2022;5(6):e2218505. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.18505
2. Weintraub ES, Oster ME, Klein NP. Myocarditis or Pericarditis Following mRNA COVID-19 Vaccination. *JAMA Netw Open*. 2022;5(6):e2218512. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.18512

Asociación entre la administración de vacunas covid-19 durante el embarazo y la incidencia de la infección por el SARS-CoV-2 en los lactantes

(*Association of COVID-19 Vaccination During Pregnancy With Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Infants*).

Carlsen EØ, Magnus MC, Oakley L, et al.

JAMA Intern Med. 2022;182(8):825–831. doi:10.1001/jamainternmed.2022.2442

<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2793109>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2022; 25(3)

Tags: ARNm, vacunación materna, transmisión materno-fetal, inmunidad del recién nacido, protección del feto

Puntos clave

Pregunta: ¿Hay una asociación entre la vacunación materna contra el covid-19 durante el segundo o tercer trimestre del

embarazo y un menor riesgo en los bebés de contraer covid-19 durante los primeros 4 meses de vida?

Resultados: En este estudio de cohortes basado en registros de todos los bebés nacidos vivos en Noruega, hubo una menor incidencia de resultados positivos en la prueba del SARS-CoV-2 en los bebés nacidos de mujeres vacunadas con una vacuna de

ARN mensajero durante el embarazo. El riesgo fue menor durante el periodo dominado por la variante Delta que durante el periodo dominado por la variante Ómicron.

Significado: Los resultados del estudio sugieren que la vacunación materna con vacunas covid-19 durante el embarazo podría proteger a los bebés de la infección por SARS-CoV-2 durante los primeros meses de vida.

Resumen

Importancia: Se recomienda que las mujeres embarazadas se vacunen contra el covid -19 para reducir el riesgo de padecer la enfermedad. Todavía no está claro si la vacunación durante el embarazo protege pasivamente a los niños después de nacer.

Objetivo: Determinar si la vacunación contra covid-19 durante el embarazo se asoció con una reducción del riesgo de covid-19 en los lactantes de hasta 4 meses de edad durante los periodos de pandemia de covid-19 dominados por las variantes Delta y Ómicron.

Diseño, entorno y participantes: Este estudio de cohorte basado en un registro nacional incluyó a todos los bebés nacidos vivos en Noruega entre el 1 de septiembre de 2021 y el 28 de febrero de 2022.

Exposiciones: La vacunación materna con vacunas covid de ARN mensajero durante el segundo o tercer trimestre se comparó con la no vacunación antes o durante el embarazo.

Resultados y medidas principales: Se estimó el riesgo de obtener un resultado positivo en la prueba de reacción en cadena de la polimerasa para el SARS-CoV-2 durante los primeros

cuatro meses de vida de un bebé según el estado de vacunación materna durante el embarazo, con dos o tres dosis de la vacuna, estratificando por periodos dominados por la variante Delta (entre el 1 de septiembre y el 31 de diciembre de 2021) o la variante Ómicron (después del 1 de enero de 2022, hasta el final del seguimiento el 4 de abril de 2022). Se utilizó una regresión de riesgos proporcionales de Cox, ajustando por edad materna, paridad, educación, país de nacimiento de la madre y condado de residencia.

Resultados: De 21.643 bebés nacidos vivos, 9.739 (45,0%) eran de mujeres que habían recibido una segunda o tercera dosis de la vacuna covid-19 durante el embarazo. La tasa de incidencia de una prueba positiva para el SARS-CoV-2 durante los primeros cuatro meses de vida fue de 5,8 por cada 10.000 días de seguimiento. Los lactantes de madres vacunadas durante el embarazo tuvieron un menor riesgo de obtener un resultado positivo en comparación con los lactantes de madres no vacunadas, y un menor riesgo durante el periodo dominado por la variante Delta (tasa de incidencia, 1,2 frente a 3,0 por 10 000 días de seguimiento; cociente de riesgos ajustado, 0,29; IC del 95%, 0,19-0,46) en comparación con el periodo Ómicron (tasa de incidencia, 7,0 frente a 10,9 por 10 000 días de seguimiento; cociente de riesgos ajustado, 0,67; IC del 95%, 0,57-0,79).

Conclusiones y relevancia: Los resultados de este estudio de cohortes basado en la población noruega sugieren un menor riesgo de que el bebé de positivo en la prueba del SARS-CoV-2 durante los primeros 4 meses de vida entre los bebés nacidos de madres vacunadas durante el embarazo. La vacunación materna contra el covid-19 puede proporcionar una protección pasiva a los lactantes de corta edad, para los que no se dispone de vacunas contra el covid-19.

Parálisis facial y vacunas covid de ARNm

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022; 25(3)

Tags: Vigibase, parestesia facial, Moderna, Pfizer, vacuna de la gripe, vacunas virales, espasmo facial

El artículo que resumimos a continuación [1] analizó la base de datos de farmacovigilancia de la OMS, Vigibase, para ver si se confirmaba el aumento de los casos de parálisis facial con las vacunas de ARNm que se había detectado durante los ensayos clínicos pivotaes (7 casos entre 35.654 participantes en el grupo experimental versus 1 caso entre 35.611 controles).

Los autores hicieron un análisis de desproporcionalidad para cuantificar la medida en que los que recibieron las vacunas experimentaron más casos de parálisis facial en comparación con los casos que cabría esperar si no hubiera asociación, pero este método no permite cuantificar el riesgo porque se desconoce la población realmente expuesta a las vacunas. En este caso, los autores utilizaron el análisis de desproporcionalidad de la red neuronal bayesiana, que se consideró significativa si el límite inferior del intervalo creíble del 95% del componente de información (IC025) era superior a 0,3.

Se realizaron 4 análisis con 2 grupos control (todas las demás vacunas virales y solo con las vacunas contra la gripe) y 2

definiciones de parálisis facial (amplia y estrecha). Todos los análisis se ajustaron por sexo y edad.

El 9 de marzo de 2021, entre los 133 883 casos de reacciones adversas notificadas a Vigibase por las vacunas covid-19 de ARNm había 844 (0,6%) eventos relacionados con la parálisis facial, incluyendo 683 casos de parálisis facial, 168 casos de parestesia facial, 25 casos de espasmos faciales y 13 casos de trastornos del nervio facial (una misma persona podía notificar más de un evento). Se notificaron 749 casos con la vacuna de Pfizer-BioNTech y 95 casos con la vacuna de Moderna. De los 844 pacientes, 572 eran mujeres (67,8%) con una mediana de edad (rango intercuartil) de 49 (39-63) años. La mediana (rango) de tiempo entre la administración de la vacuna y el inicio del problema facial fue de 2 (0-79) días. Además, se identificaron 5.734 (0,5%) y 2.087 (0,7%) casos de parálisis facial entre los 1.265.182 casos de reacciones adversas a otras vacunas víricas y 314.980 a las vacunas antigripales, respectivamente. No se detectó ninguna señal de desproporción de parálisis facial para las definiciones amplia y estrecha frente a otras vacunas víricas (IC025 = -0,01 y IC025 = -0,06) o las vacunas antigripales solas (IC025 = -1,36 y IC025 = -0,32).

Los autores concluyeron que, en comparación con otras vacunas víricas, las vacunas covid-19 de ARNm no produjeron una señal de parálisis facial. Hasta el 9 de marzo de 2021, se habían administrado más de 320 millones de dosis de la vacuna covid-19 en todo el mundo. Por lo tanto, a pesar de la notificación selectiva y de un posible retraso en la notificación y transferencia de los casos entre las bases de datos de farmacovigilancia, la tasa de notificación de parálisis facial tras la vacunación con covid-19 de ARNm detectada en el estudio no es mayor que la observada con otras vacunas víricas. Aunque se ajustó por sexo y edad, la confusión residual y el sesgo de notificación pueden influir en los

resultados. Para concluir, si existe una asociación entre la parálisis facial y las vacunas de ARNm covid-19, el riesgo es probablemente muy bajo, como con otras vacunas virales.

Documento Fuente

1. Renoud L, Khouri C, Revol B et al. Association of Facial Paralysis With mRNA COVID-19 Vaccines. A Disproportionality Analysis Using the World Health Organization Pharmacovigilance Database. *JAMA Intern Med.* 2021;181(9):1243-1245. doi:10.1001/jamainternmed.2021.2219 <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2779389>

EMA: Alergias graves, efecto secundario de vacuna Novavax

Ciudadanía Express, 15 de julio de 2022

<https://www.ciudadania-express.com/2022/medio-ambiente/ue-alergias-graves-efecto-secundario-de-vacuna-novavax>

Oaxaca-La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) identificó el jueves reacciones alérgicas graves como posibles efectos secundarios de la vacuna Covid-19 de Novavax Inc.

La EMA anunció que también actualizaría la información del producto de la vacuna para agregar una sensación inusual o disminuida en la piel como un nuevo efecto secundario.

250 mil dosis de la vacuna Covid de Novavax, Nuvaxovid, se han administrado en Europa hasta ahora desde su lanzamiento en diciembre, según el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades.

La FDA, autorizó este miércoles el uso de la vacuna contra la Covid-19 de Novavax, en personas mayores de 21 años.

Informe de farmacovigilancia sobre vacunas covid

AEMPS, 25 de mayo de 2022

<https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletin-fv/2022-fv/150-informe-de-farmacovigilancia-sobre-vacunascovid-19/>

En este informe se actualiza la información sobre los siguientes asuntos de seguridad:

Comirnaty y Spikevax: evidencia insuficiente para establecer su asociación con la aparición de hepatitis autoinmune.

registrado 70.965 notificaciones de acontecimientos adversos. Los acontecimientos notificados con más frecuencia siguen siendo los trastornos generales (fiebre y dolor en la zona de vacunación), del sistema nervioso (cefalea y mareos) y del sistema musculoesquelético (mialgia y artralgia).

Hasta el 9 de mayo de 2022, se han administrado en España 101.369.478 dosis de vacunas frente a la COVID-19, habiéndose

Puede leer el informe en el enlace que aparece en el encabezado

Solicitudes y Retiros del Mercado

Cambios principales en la actualización de la lista de medicamentos a evitar de 2022

Rev Prescrire 2022; 31 (234): 52

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2022; 25(3)

Tags: fenfluramina, Gliflozinas, gotas oftálmicas de ciclosporina, cimetidina, prednisolona + salicilato de dipropilenglicol, atapulgit, ulipristal

Cada año, *Prescrire* actualiza su evaluación de medicamentos a evitar. Como resultado de este análisis, se agregan algunos medicamentos a la lista, mientras que otros se eliminan. Esto ocurre porque la empresa farmacéutica o una autoridad de salud deciden retirar un producto del mercado o porque se está realizando una reevaluación de su balance riesgo-beneficio, que puede cambiar si, durante el análisis, surgen nuevos datos. Aquí resumimos las diferencias principales entre las listas de medicamentos a evitar de 2021 y 2022.

Un medicamento más para evitar: fenfluramina. La *fenfluramina*, una anfetamina antigua, ha sido autorizada para tratar el síndrome de Dravet, una forma rara y grave de epilepsia infantil, pero aumenta la incidencia del estado epiléptico convulsivo y a largo plazo expone a los pacientes al riesgo de padecer trastornos cardiovasculares graves.

Gliflozinas, gotas oftálmicas de ciclosporina y cimetidina, eliminadas de la lista de medicamentos a evitar. Se sacaron algunos medicamentos de la lista de *Prescrire* de medicamentos a evitar —a pesar de sus molestos perfiles de efectos adversos— al surgir datos de eficacia que demuestran mejoras en los resultados clínicos.

Las gliflozinas, o inhibidores de cotransportadores de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), se autorizaron para ser utilizadas en diferentes situaciones, como para tratar la diabetes tipo 1 o 2, la insuficiencia cardíaca y la enfermedad renal crónica. En la UE se autorizaron cuatro gliflozinas: *canagliflozina* (sola o combinada con *metformina*), *dapagliflozina* (sola o combinada con *metformina* o *saxagliptina*), *empagliflozina* (sola o combinada con *metformina* o *linagliptina*) y *ertugliflozina* (sola o combinada con *metformina* o *sitagliptina*).

Todas las gliflozinas tienen un balance riesgo-beneficio desfavorable en la prevención de las complicaciones de la diabetes tipo 1 o 2. Sin embargo, los pocos datos disponibles han demostrado que el tratamiento con *dapagliflozina* reduce la mortalidad por todas las causas en los pacientes con enfermedad renal crónica de moderada a grave, la mayoría de los pacientes eran diabéticos. También se demostró una reducción del riesgo de progresión de la enfermedad renal terminal tras tres años de tratamiento con *canagliflozina* entre los pacientes con nefropatía diabética, pero con un aumento sustancial del riesgo de cetoacidosis.

En algunos pacientes con insuficiencia cardíaca con o sin diabetes, cuya actividad física permanece limitada pese a recibir tratamiento optimizado, la *dapagliflozina* reduce la incidencia de complicaciones graves de la insuficiencia cardíaca, aunque no hay evidencia sólida que demuestre una reducción de la mortalidad.

Todas las gliflozinas comparten un perfil complicado de efectos adversos que incluye: infecciones urogenitales; infecciones graves de la piel que afectan el perineo; cetoacidosis; y, probablemente, un aumento del riesgo de amputación de dedos de los pies. A finales de 2021, sacamos a las gliflozinas de la lista de medicamentos a evitar, pero aún no está claro qué pacientes podrían obtener un verdadero beneficio.

Inicialmente, las gotas oculares de *ciclosporina* se autorizaron para el tratamiento del síndrome del ojo seco con queratitis grave. No se ha demostrado eficacia para esa indicación, más allá de su efecto placebo, pero expone a los pacientes a riesgos desproporcionados: el dolor y la irritación ocular son frecuentes, tiene efectos inmunosupresores y es posible que cause cáncer ocular o periocular. Por ello, estuvieron en nuestra lista de medicamentos a evitar de 2021. Ahora, las gotas oculares de *ciclosporina* también han sido autorizadas, con un nuevo nombre comercial, para tratar formas graves de queratoconjuntivitis vernal, un tipo de alergia estacional rara y grave. En esta situación, podrían ser una opción cuando el uso continuado de gotas oftálmicas con corticosteroides no es aconsejable.

La *cimetidina* es un antagonista de los receptores H2 de la histamina, autorizada para tratar varios trastornos gastroesofágicos. Inhibe varias isoenzimas del citocromo P450. Por lo tanto, cuando se utiliza simultáneamente con muchos otros medicamentos puede hacer que se acumulen en el organismo y potenciar sus efectos adversos dependientes de la dosis. Su balance riesgo-beneficio es desfavorable en comparación con otros antagonistas de los receptores H2 de la histamina que no exponen a los pacientes a estas interacciones farmacológicas. Sin embargo, a finales de 2021, como la *ranitidina* no está disponible en Francia, la *cimetidina* es el único antagonista de los receptores H2 de la histamina que se comercializa en una forma apta para el uso en niños con reflujo gastroesofágico complicado con esofagitis. Es una alternativa al *omeprazol*.

Tres medicamentos eliminados de la lista por haber sido retirados del mercado. Los tres medicamentos que siguen tienen un balance riesgo-beneficio desfavorable en todas las situaciones para las que fueron autorizados, pero los quitamos de la lista porque, a finales de 2021, ya no están disponibles en Francia, Bélgica o Suiza.

La *atapulgita*, una arcilla medicinal que se usa para tratar diferentes trastornos intestinales; se debería evitar porque está contaminada naturalmente con plomo.

La combinación a dosis fijas de *estrógenos equinos conjugados + bazedoxifena*, que contiene estrógenos y un agonista-antagonista del receptor estrogénico, tiene un balance riesgo-beneficio desfavorable en el tratamiento de los síntomas de la menopausia, ya que no se han evaluado debidamente los riesgos de trombosis y de cánceres hormonodependientes.

La *prednisolona + salicilato de dipropilenglicol* de uso tópico tiene un balance riesgo-beneficio desfavorable en el tratamiento del dolor relacionado con esguinces o tendinitis, ya que expone al paciente a los efectos adversos de los corticosteroides y al riesgo de reacciones de hipersensibilidad al *salicilato*.

Nuevamente en la lista: ulipristal 5 mg. Se ha vuelto a autorizar, pero es mejor evitarlo en todos los casos. *Ulipristal* de 5 mg (Esmya) es un antagonista y agonista parcial de los receptores de la progesterona, y está autorizado para tratar los miomas uterinos. Tiene un balance riesgo-beneficio desfavorable, ya que puede provocar daño hepático grave que, en ocasiones, ha culminado en un trasplante hepático. El permiso de comercialización de Esmya fue suspendido en la UE en marzo de 2020; lo quitamos de la lista de medicamentos a evitar porque ya no estaba disponible en la UE. Sin embargo, *ulipristal* de 5 mg consiguió el permiso de comercialización una vez más y está disponible en Bélgica. Por esa razón, vuelve a estar en nuestra lista de medicamentos a evitar.

Anfepramona. Medicamentos contra la obesidad perjudiciales para la salud

Jennifer Velasco Ruiz

GVDiario, 14 de junio de 2022

<https://www.gndiario.com/medicamentos-evitar-obesidad-peligrosos>

Desde el Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) recomiendan la

retirada de las autorizaciones de comercialización de medicamentos contra la obesidad que contienen anfepramona.

Este fármaco es un simpaticomimético, que quiere decir que actúa en el cerebro y provoca efectos similares a la adrenalina, reduciendo la sensación de hambre.

Pero ahora, los medicamentos que llevan dicho fármaco y que fueron autorizados en la UE para tomar de 4 a 6 semanas de duración, se han retirado porque no han resultado suficientemente eficaces.

Los medicamentos con anfepramona son peligrosos para la salud

Desde la EMA concluyen que dichos medicamentos, se han utilizado durante más tiempo que el período máximo recomendado de 3 meses, lo que haría aumentar el riesgo de efectos secundarios graves como la hipertensión arterial pulmonar y la dependencia.

"Los medicamentos también se utilizan en pacientes con antecedentes de enfermedades cardíacas o trastornos psiquiátricos, lo que aumenta su riesgo de sufrir problemas cardíacos y psiquiátricos. Además, había pruebas de su uso durante el embarazo, lo que podría suponer riesgos para el feto", añade al respecto el organismo regulador europeo.

Por otro lado, este organismo europeo también ha añadido que los resultados tras la toma del tratamiento retirado del mercado no son lo suficientemente efectivos y que se pueden encontrar otras alternativas.

"Los beneficios del uso de estos medicamentos son limitados, ya que las personas recuperan peso tras el tratamiento a corto plazo y también existen otras opciones de tratamiento de la obesidad", alegan desde la EMA.

Tratamientos que tienen efecto rebote tras pasar la obesidad y que solo perjudican el estado de salud

Esta revisión realizada por la EMA cuenta con datos sobre el uso de los diferentes tratamientos que contienen el fármaco en Alemania y Dinamarca.

Por su parte, el Comité Europeo de Farmacovigilancia (PRAC) ha recibido asesoramiento de un grupo de expertos, que ha contado con la presencia y el consejo de endocrinólogos, cardiólogos y un representante de pacientes.

Asimismo el PRAC ya ha considerado la opción de contar con otras medidas para poder minimizar el riesgo de padecer efectos secundarios graves con los tratamientos que contienen la anfepramona, pero no se pudo identificar ninguna que fuera lo suficientemente eficaz.

Así que este organismo de la EMA ya ha concluido que los medicamentos que contienen la anfepramona no superan sus riesgos por lo que la recomendación de retirarlos del mercado de la Unión Europea ya tiene luz verde.

Pfizer retira del mercado otro medicamento para la presión arterial

Aaron Kassraie,

AARP, 26 de abril de 2022

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

Los comprimidos para la hipertensión pueden presentar un riesgo de cáncer a largo plazo.

El fabricante de medicamentos Pfizer emitió un retiro voluntario (en inglés) del mercado de cinco lotes del medicamento recetado para la presión arterial Accupril (comprimidos de quinapril HCl) debido a que se detectó una impureza que causa cáncer por encima del nivel aceptable de la ingesta diaria establecida por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA).

Pruebas recientes hallaron niveles elevados de una impureza de nitrosamina, N-nitroso-quinapril, en los comprimidos de 10, 20 y 40 miligramos del medicamento que se distribuyeron en todo el país (incluido Puerto Rico) a mayoristas y distribuidores entre diciembre del 2019 y abril del 2022.

Hasta la fecha, la empresa no tiene conocimiento de casos de enfermedades causadas por los medicamentos retirados del mercado.

En marzo, Pfizer retiró del mercado tres medicamentos recetados para la presión arterial debido a niveles elevados de un tipo diferente de nitrosamina.

Medicamentos para la presión arterial retirados del mercado Accupril (comprimidos de quinapril HCl), 10 mg

NDC/lote: 0071-0530-23, número de lote DR9639, fecha de caducidad 31 de marzo del 2023

Accupril (comprimidos de quinapril HCl), 20 mg

NDC/lote: 0071-0532-23, número de lote DX8682, fecha de caducidad 31 de marzo del 2023

NDC/lote: 0071-0532-23, número de lote DG1188, fecha de caducidad 31 de marzo del 2022

Accupril (comprimidos de quinapril HCl), 40 mg

NDC/lote: 0071-0535-23, número de lote DX6031, fecha de caducidad 31 de marzo del 2023

NDC/lote: 0071-0535-23, número de lote CK6260, fecha de caducidad 31 de marzo del 2022

Consejo para los pacientes

Los pacientes que toman Accupril deben hablar con su proveedor de atención médica o su farmacia para determinar si tienen el producto retirado del mercado. Quienes tengan el medicamento retirado deben comunicarse sin cargo con Sedgwick o con el farmacéutico para obtener instrucciones sobre cómo devolver los comprimidos retirados y recibir un reembolso.

¿Qué son las nitrosaminas?

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

Las nitrosaminas están presentes en el agua y en alimentos como las carnes curadas y a la parrilla, los productos lácteos y las verduras. Aunque todos están expuestos a cierto nivel de nitrosaminas, la FDA estableció un límite de ingesta diaria aceptable reconocido a nivel internacional para la impureza. La FDA recomienda que los medicamentos que contengan niveles por encima del límite de ingesta diaria aceptable sean retirados del mercado por el fabricante cuando sea pertinente.

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

Nota, en España este producto se vende bajo la marca Acuprel

Romidepsina. Celgene Corporation y Teva Pharmaceutical Industries Ltd: Retirada de la aprobación para tratar el linfoma periférico de células T para ISTODAX (romidepsina) para inyección y romidepsina para inyección
(*Celgene Corporation and Teva Pharmaceutical Industries Ltd; Withdrawal of Approval of Peripheral T-Cell Lymphoma Indication for ISTODAX (Romidepsin) for Injection and Romidepsin Injection*)

FDA, 9 de mayo de 2022

<https://www.federalregister.gov/documents/2022/05/09/2022-09889/celgene-corporation-and-teva-pharmaceutical-industries-ltd-withdrawal-of-approval-of-peripheral>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2022; 25(3)

Tags: estudio poscomercialización, linfoma T periférico, fracaso estudio poscomercialización, tiempo que transcurre hasta la retirada de un producto comercializado, aprobación acelerada

La FDA anuncia que retira la aprobación de ISTODAX (romidepsina) inyectable, aprobada bajo la solicitud de nuevo medicamento (NDA) 022393, en poder de Celgene Corporation, 86 Morris Ave., Summit, NJ 07901 (Celgene) para la indicación de linfoma periférico de células T (PTCL). También anuncia la retirada de la aprobación de la misma indicación para Romidepsina inyectable, aprobada bajo la NDA 208574, en poder de Teva Pharmaceuticals USA, Inc., 400 Interpace Parkway, Building A, Parsippany, NJ 07054 (Teva). Celgene y Teva han solicitado voluntariamente a la FDA que retire la aprobación de sus productos para esta indicación y han renunciado sostener una audiencia.

El 16 de junio de 2011, la FDA aprobó una indicación adicional para la solicitud de comercialización de un fármaco nuevo (NDA) 22393 de Celgene para ISTODAX (romidepsina) inyectable, 10 mg, específicamente para el tratamiento del linfoma periférico de células T (PTCL) en pacientes adultos que han recibido al menos una terapia previa, por el sistema de aprobación acelerada de la Agencia, 21 CFR parte 314, subparte H. La aprobación acelerada de ISTODAX (romidepsina) de Celgene en inyectable para el PTCL incluyó la realización de un ensayo clínico poscomercialización para verificar el beneficio clínico de la romidepsina (el estudio Ro-CHOP) para el PTCL.

El 13 de marzo de 2020, la FDA aprobó la NDA 208574 de Teva para la romidepsina inyectable, 10 mg/2 mililitros, para el tratamiento del linfoma periférico de células T (PTCL) en pacientes adultos que han recibido al menos una terapia previa, en virtud de la normativa de aprobación acelerada de la Agencia, 21 CFR parte 314, subparte H. La aprobación acelerada de la romidepsina inyectable de Teva para el PTCL también incluía un ensayo clínico poscomercialización obligatorio para verificar el beneficio clínico de la romidepsina para el PTCL. El producto Romidepsin inyectable de Teva fue aprobado bajo la vía de

aprobación 505(b)(2), y está basada en el NDA 22393 de Celgene, ISTODAX (romidepsin) inyectable.

El 6 de agosto de 2020, Celgene presentó a la FDA los resultados del estudio Ro-CHOP, que indicaban que los resultados del estudio no habían alcanzado el criterio de valoración principal establecido de supervivencia sin progresión. El 14 de mayo de 2021, Celgene informó a la FDA que, tras hacer una valoración cuidadosa, Celgene había decidido retirar voluntariamente la indicación de PTCL de ISTODAX (romidepsina) para inyección.

El 17 de junio de 2021, Celgene presentó una NDA suplementaria en la que proponía retirar la indicación de PTCL. El 14 de julio de 2021, Celgene presentó una carta en la que solicitaba a la FDA que retirara la aprobación de la indicación de PTCL, en conformidad con el artículo 314.150(d) (21 CFR 314.150(d)) y renunciaba a su oportunidad de sostener una audiencia.

El 27 de agosto de 2021, Teva presentó un suplemento para el etiquetado/ ficha técnica en el que proponía eliminar la indicación de PTCL. El 12 de septiembre de 2021, la Agencia pidió a Teva que solicitara voluntariamente la retirada de la indicación de PTCL de conformidad con el artículo 314.150(d) y que renunciara a su oportunidad de audiencia. El 14 de septiembre de 2021, Teva modificó su suplemento incluyendo una carta de presentación en la que solicitaba la retirada de la aprobación de la indicación del PTCL de conformidad con la sección 314.150(d) y renunciaba a su oportunidad de audiencia.

Por lo tanto, de acuerdo con el § 314.150(d), la aprobación de las indicaciones de PTCL para ISTODAX (romidepsin) para inyección, y Romidepsin inyección, se retira a partir del 9 de mayo de 2022. La retirada de la aprobación de la indicación de PTCL no afecta a ninguna otra indicación aprobada para ISTODAX (romidepsin) para inyección o Romidepsin inyección.

Nota de Salud y Fármacos: Vale la pena notar que esta retirada surge 10 años después de que este producto fuera aprobado para esta indicación.

La FDA retira la aprobación del medicamento para linfoma Ukoniq (umbralisib) debido a preocupaciones de seguridad

FDA, 7 de junio de 2022

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/la-fda-retira-la-aprobacion-del-medicamento-para-linfoma-ukoniq-umbralisib-debido-preocupaciones-de>

Debido a preocupaciones de seguridad, la FDA ha retirado su aprobación para el medicamento para el cáncer Ukoniq (umbralisib). Ukoniq fue aprobado para tratar dos tipos específicos de linfoma: linfoma de zona marginal (LZM) y linfoma folicular (LF).

Los hallazgos actualizados del ensayo clínico de UNITY-CLL continuaron mostrando un posible mayor riesgo de muerte en pacientes que reciben Ukoniq. Como consecuencia, determinamos que los riesgos de tratamiento con Ukoniq superan sus beneficios. Tomando como base esta determinación, el fabricante del medicamento, TG Therapeutics, que está retirando Ukoniq del mercado en forma voluntaria para los usos aprobados en LZM y LF.

Los profesionales de la salud deben dejar de recetar Ukoniq y cambiar a los pacientes a tratamientos alternativos. Informe a los pacientes que actualmente estén tomando Ukoniq del mayor riesgo de muerte observado en el ensayo clínico y aconséjeles dejar de tomar el medicamento. En circunstancias limitadas en las

cuales un paciente puede estar recibiendo un beneficio de Ukoniq, TG Therapeutics tiene planeado ponerlo a disposición bajo el acceso expandido.

Los pacientes deben hablar con sus profesionales de la salud acerca de los tratamientos alternativos y dejar de tomar Ukoniq. Lo mejor es desechar el Ukoniq no utilizado en un sitio para devolución de medicamentos como una farmacia, pero si no hay una disponible, puede desechar el Ukoniq con la basura doméstica haciendo lo siguiente:

1. Mezcle el medicamento con una sustancia desagradable como tierra, arena para gatos o café molido usado; no los aplaste.
2. Coloque la mezcla en un recipiente como una bolsa plástica de cierre hermético.
3. Tire el recipiente en la basura del hogar.
4. Borre toda la información personal en las etiquetas de la receta del frasco o envase vacío del medicamento, luego arrójelos o recíclelos.

Tegaserod. La terapia para el síndrome del intestino irritable se retira del mercado (de nuevo)*(Irritable Bowel Syndrome Therapy Removed From Market [Again])*

Maiya Focht

Medscape, 30 de junio de 2022

<https://www.medscape.com/viewarticle/976460>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2022; 25(3)

Tags: Zelnorm, Alfasigma, decisión comercial, problema cardiovascular, ictus, angina de pecho, alosetrón, cilansetrón

Zelnorm (tegaserod) se utiliza como tratamiento oral de corta duración en pacientes con síndrome del intestino irritable y estreñimiento (SII-C), y su fabricante, Alfasigma, ha informado que será retirado del mercado estadounidense el 30 de junio,

La empresa farmacéutica italiana dijo que el medicamento se retira por motivos comerciales, no por problemas con su seguridad o eficacia, y las agencias reguladoras no ha solicitado que sea retirado del mercado.

El fármaco, desde su comercialización, ha atravesado un vaivén de regulaciones.

Cuando se comercializó por primera vez en 2002, Zelnorm era el primer fármaco de su clase y se iba a utilizar para tratar, a corto plazo, a todas las mujeres con SII-C. Pero cinco años después fue retirado del mercado, tras surgir preocupación por sus efectos secundarios cardiovasculares. Los datos clínicos mostraron una mayor incidencia de ictus y angina de pecho entre las mujeres tratadas con Zelnorm.

A pesar de estas preocupaciones, la FDA votó en 2019 que fuera reincorporado al mercado, pero sólo para las mujeres sin antecedentes cardíacos.

Aunque Alfasigma dejará de fabricar el fármaco, un comunicado de prensa de la empresa dijo que las usuarias actuales pueden seguir usándolo durante un tiempo.

"Los pacientes seguirán teniendo acceso a Zelnorm (tegaserod) hasta que se acaben los suministros existentes", dijo Alfasigma en un comunicado de prensa sobre la retirada del medicamento. La empresa instó a sus clientes a consultar con su médico sobre otros medicamentos para el síndrome del intestino irritable.

Zelnorm es un agonista de la serotonina, lo que significa que se une a los receptores y detiene la liberación de serotonina en el sistema. Este tipo de medicamentos puede disminuir el dolor asociado al SII y ayudar a aumentar la motilidad intestinal para evacuar las heces. Además de Zelnorm, el alosetrón y el cilansetrón utilizan este mecanismo son.

Ecuador. Retiran medicamentos que contengan ranitidina

Diario Crónica, 28 de abril de 2022

<https://cronica.com.ec/2022/04/28/retiran-medicamentos-que-contengan-ranitidina/>

La Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (Arcsa) informa a los ciudadanos que, mediante RESOLUCIÓN No. ARCSA-CGTC-00053-2022-JPFJ, se ha resuelto la suspensión de los registros sanitarios de todos los medicamentos de uso humano que se comercialicen en territorio ecuatoriano y que contengan el principio activo RANITIDINA.

Esta decisión se basa en las recomendaciones de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), debido a la presencia de la impureza N-nitrosodimetilamina (NDMA) y de las condiciones propuestas a los TAC (Titular de Autorización de Comercialización), hasta que se dé cumplimiento y se reduzcan las impurezas de N-nitrosaminas en los medicamentos. La ranitidina pertenece a una clase de medicamentos conocidos como bloqueadores H2 (histamina-2), que actúan bloqueando los receptores de histamina en el estómago y reduciendo la producción de ácido estomacal. Se usa para tratar y prevenir afecciones como acidez y úlceras de estómago. Los

medicamentos que contienen ranitidina han sido autorizados a nivel nacional durante aproximadamente 30 años y están disponibles en tabletas, jarabes y formulaciones inyectables. Las nitrosaminas son compuestos orgánicos a los que estamos expuestos en nuestras vidas diarias. Se encuentran en bajos niveles en el agua y los alimentos, incluyendo en las carnes, vegetales y productos lácteos. Las nitrosaminas resultan de reacciones químicas y pueden formarse como impurezas en medicamentos durante la fabricación. En particular se ha detectado que una de ellas, la NDMA, es potencialmente carcinógena. En su base de datos Arcsa registra un total de 61 de medicamentos que contienen el activo ranitidina, de los cuales 27 son de fabricación nacional y 34 de fabricación extranjera. La disposición contempla que los laboratorios fabricantes y/o importadores tienen la obligación de retirar del mercado estos productos de manera inmediata para precautelar la salud de la población.

Europa. Soluciones de hidroxietil-almidón: suspensión de comercialización en España

AEMPS, 20 de junio de 2022

<https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2022/soluciones-de-hidroxietil-almidon-suspension-de-comercializacion-en-espana/>

- La AEMPS informa sobre la próxima suspensión de autorización de comercialización de los medicamentos Isohes, Voluven y Volulyte, cuyo principio activo es hidroxietil-almidón
- La fecha efectiva de la suspensión de comercialización de estos medicamentos en España será previsiblemente el próximo mes de diciembre de 2022. La AEMPS informará con antelación de la fecha efectiva a partir de la cual no se podrán utilizar
- Hasta entonces, se recuerda la importancia de utilizar estos medicamentos de acuerdo a las condiciones autorizadas, establecidas en sus fichas técnicas, incluyendo su programa de acceso controlado

Las soluciones de hidroxietil-almidón (HEA) están indicadas en el tratamiento de la hipovolemia causada por hemorragia aguda cuando el tratamiento solo con cristaloides no se considere suficiente.

Como continuación de la [nota informativa MUH \(FV\) 01/ 2022](#), la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa de la suspensión de la autorización de comercialización de los medicamentos con HEA (Isohes, Voluven y Volulyte) en España, previsiblemente en el mes de diciembre de 2022. A partir de entonces, no se podrán utilizar.

Esta suspensión se llevará a cabo en todos los países de la UE, conforme a la [Decisión de la Comisión Europea](#) (CE) publicada el pasado 24 de mayo tras la recomendación del Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC). No obstante, se establece que, con carácter excepcional, los Estados miembros podrán aplazar dicha suspensión por un período no

superior a 18 meses a partir de la fecha de la decisión (ver [Decisión de ejecución de la CE](#) y sus [anexos](#)).

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, la AEMPS considera necesario establecer un periodo para que los centros sanitarios que utilizan actualmente estos medicamentos puedan adaptar sus protocolos a dicha suspensión, considerando otras alternativas terapéuticas. Por ello, la suspensión de comercialización se hará efectiva en España en unos meses. La AEMPS informará con antelación de la fecha efectiva. Hasta dicha fecha estos medicamentos deberán utilizarse siguiendo estrictamente las condiciones actuales de uso autorizadas, incluyendo el [programa de acceso controlado para las soluciones de HEA](#).

Como se ha venido informando, el balance beneficio/riesgo de las soluciones de HEA ha sido revisado en varias ocasiones. Como resultado de la última de estas revisiones en el año 2018 (ver notas informativas [MUH \(FV\) 1/2018](#) y [MUH \(FV\) 12/2018](#)) se impusieron una serie de medidas de minimización del riesgo que incluían un programa de acceso controlado a las soluciones de HEA (ver nota informativa [MUH \(FV\) 4/2019](#)), advertencias para recordar las contraindicaciones en pacientes en estado crítico, con sepsis o en pacientes con daño renal, y un estudio para evaluar el uso de HEA bajo las condiciones de uso autorizadas.

En febrero de 2022, el PRAC examinó los resultados de este estudio, concluyendo que las restricciones introducidas en 2018 no consiguieron garantizar el uso adecuado de estos medicamentos. En consecuencia y considerando que los riesgos relacionados con el uso de HEA superan sus beneficios, el PRAC recomendó la suspensión de la autorización de comercialización en la UE ([ver nota informativa MUH \(FV\) 01/ 2022](#)).

Solicitudes y Cambios al Etiquetado/Ficha Técnica

La FDA exige que se mencione el riesgo de suicidio de un medicamento contra la calvicie (FDA requires disclosure of suicide risk for anti-baldness drug)

[Dan Levine](#)

Reuters, 10 de junio de 2022

<https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/fda-requires-disclosure-suicide-risk-anti-baldness-drug-2022-06-10/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2022; 25(3)

Tags: finasteride, Propecia, disfunción sexual, depresión, Fundación del Síndrome Post-Finasterida, ideación suicida, Organon, Merck, ideas suicidas

La agencia reguladora de los productos para la salud de EE UU rechazó una solicitud para retirar del mercado la popular píldora contra la calvicie Propecia y sus versiones genéricas, pero exigió por primera vez que se notificara a los pacientes sobre los informes de comportamiento suicida entre los hombres que toman el medicamento.

La FDA había aprobado revisiones a la etiqueta de Propecia que mencionaban los riesgos de disfunción sexual persistente y depresión, sin mencionar el suicidio. En 2017, un grupo de defensa de los pacientes, la Fundación del Síndrome Post-Finasterida, solicitó a la FDA que ordenara a Merck & Co que dejara de vender el medicamento o exigiera una advertencia mucho más fuerte, citando varios estudios científicos. Finasterida es el nombre genérico de Propecia.

Esta semana la FDA respondió diciendo que la solicitud del grupo "no aporta pruebas razonables" que apoyen la existencia de una relación causal entre Propecia y los problemas sexuales persistentes, la depresión o el suicidio. Sin embargo, basándose en los informes de los pacientes, la FDA dijo que "exige que se

añada la ideación y el comportamiento suicida" a las reacciones adversas enumeradas en la etiqueta de Propecia.

El viernes, Organon, filial de Merck, dijo que "respalda la seguridad y la eficacia de Propecia" y que está trabajando con la FDA "para determinar el mejor camino a seguir". No fue posible contactar inmediatamente con representantes de la Fundación del Síndrome Post-Finasterida. La FDA declinó hacer comentarios.

Ya en 2009, Merck sabía de más de 200 informes de depresión, incluyendo pensamientos suicidas, en hombres que tomaban Propecia, según una evaluación interna de "gestión de riesgos" de ese año, que figuraba en documentos judiciales que fueron divulgados tras una solicitud de Reuters.

En 2011, dos años después del análisis de riesgos de Merck, los analistas de la FDA no estuvieron de acuerdo en añadir una advertencia relacionada con el suicidio, pero el regulador finalmente estuvo de acuerdo con Merck en que el número de suicidios era inferior al que cabría esperar en ese grupo de pacientes. Desde que tomó esta decisión, la FDA ha recibido más de 700 informes de suicidio y pensamientos suicidas entre personas que consumen alguna versión de este medicamento.

Rucaparib. La AEMPS actualiza la información sobre el uso de rucaparib (Rubraca) como tratamiento oncológico en tercera línea o posterior: recomendación de retirada de la indicación

AEMPS, 22 de julio de 2022

<https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/medicamentos-uso-humano-3/2022-muh/la-aemps-actualiza-la-informacion-sobre-el-uso-de-rucaparib-rubraca-como-tratamiento-oncologico-en-tercera-linea-o-posterior-recomendacion-de-retirada-de-la-indicacion/>

- El CHMP recomienda la retirada de la indicación terapéutica de rucaparib para el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario que hayan recaído tras al menos dos líneas previas de tratamiento y que no sean candidatas a recibir quimioterapia adicional (indicación de "tratamiento")
- Esta decisión se ha tomado tras la revisión de los datos obtenidos en el estudio ARIEL4, los cuales indicaban que las pacientes que recibieron rucaparib como tratamiento en tercera línea o posterior de cáncer de ovario tenían peores resultados en términos de supervivencia global que aquellas que recibieron quimioterapia
- Los médicos no deben iniciar nuevos tratamientos en esta indicación y los que estén en marcha deberán ser revisados
- Esta recomendación no aplica a la indicación de uso de rucaparib en monoterapia para el tratamiento de mantenimiento después de la quimioterapia para la que Rubraca continuará autorizado

- La Agencia informará de la decisión final que tome la Comisión Europea

Esta recomendación se basa en el análisis final de los resultados del estudio fase 3 ARIEL4, que comparaba el tratamiento con rucaparib frente a quimioterapia en pacientes con este tipo de tumores.

En este estudio se observó una diferencia a favor de rucaparib para la variable principal de eficacia, supervivencia libre de progresión evaluada por el investigador (mediana de 7,4 meses en el grupo de rucaparib comparada con 5,7 meses para el grupo de quimioterapia, HR=0,639; p=0,0010).

Sin embargo, la supervivencia global fue menor con rucaparib comparada con la observada con quimioterapia (19,4 meses frente a 25,4 meses, respectivamente, con un HR de 1,31 (IC 95%: 1,00, 1,73).

No se ha podido confirmar que el beneficio/riesgo de rucaparib continúe siendo positivo en la indicación de “tratamiento”:

“Como monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario epitelial, de trompa de Falopio o peritoneal primario, de alto grado, con mutación BRCA (germinal y/o somática), sensible al platino, en recaída o progresión, que hayan sido tratadas con dos o más líneas previas de quimioterapia con platino y que no son capaces de tolerar más quimioterapia basada en platino”. Por tanto, en el contexto de una aprobación condicional, el CHMP ha recomendado la retirada de esta indicación terapéutica para Rubraca.

En consecuencia, los médicos no deben iniciar ningún tratamiento con rucaparib en tercera línea. Las pacientes en tratamiento actual

deberán ser informadas y su médico considerará otras alternativas de tratamiento.

La autorización de Rubraca se modificó en 2019 para incluir una nueva indicación terapéutica: “Como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial, de trompa de Falopio o peritoneal primario, de alto grado, en recidiva, sensible al platino, que responde completa o parcialmente a la quimioterapia con platino”. Esta autorización se basó en los resultados de un ensayo fase 3 que aún sigue en marcha (ARIEL3). En este momento no hay datos que hagan pensar que rucaparib no es eficaz en esta indicación, por lo que rucaparib continuará estando autorizado para su uso como tratamiento de mantenimiento.

Dudas en torno a la efectividad de Vascepa

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25(3)

Tags: REDUCE-IT, triglicéridos, enfermedad cardiovascular, Amarin, ácido etil eicosapentaenoico, comparador inadecuado, aceite de pescado, omega 3, revocar la aprobación, ataque cardíaco, accidente cerebrovascular

Vascepa (ácido etil eicosapentaenoico), es un medicamento derivado del aceite de pescado que ha recibido el permiso de comercialización para prevenir los infartos en un grupo selecto de pacientes. Un nuevo estudio patrocinado por Amarin, la empresa que lo produce ha generado dudas sobre su eficacia y hay quienes dicen que se requiere un nuevo ensayo clínico y que la FDA debería reconsiderar la aprobación del producto, dice Matthew Herper en Statnews [1].

A continuación, resumimos el artículo de Herper [1]. En 2018, Amarin divulgó los resultados de un estudio de cinco años con 8.179 pacientes, REDUCE-IT, que demostró que la administración de Vascepa a pacientes con problemas cardíacos y triglicéridos elevados reducía la tasa de incidencia de una combinación de problemas cardiovasculares -ataque cardíaco, accidente cerebrovascular, procedimientos para desbloquear las arterias y dolor en el pecho- en un 25% (de 22 por 100 pacientes a 17 por 100 pacientes). Estos resultados hicieron que la FDA aprobara el Vascepa para una población mucho más amplia, ya que antes sólo se utilizaba para reducir los niveles de triglicéridos extremadamente altos. Pero a los críticos les preocupaba que, en REDUCE-IT se había utilizado como placebo un aceite mineral, muy parecido al de Vascepa, que incrementaba mucho los niveles de dos proteínas en sangre que se relacionan con un aumento en el riesgo de ataques cardíacos y embolias: las LDL, el llamado colesterol malo, y la proteína C reactiva, o hsCRP, una medida de la inflamación en el cuerpo. Es decir, los resultados aparentemente favorables de Vascepa podrían deberse al aumento de riesgo en el grupo control.

En este nuevo estudio financiado por Amarin, se volvieron a analizar las muestras de sangre de los participantes en el ensayo REDUCE IT y se documentó que los niveles en sangre de siete sustancias diferentes -incluyendo dos medidas de inflamación y varias formas diferentes de medir los niveles de colesterol dañino- empeoraron en el grupo que recibió aceite mineral durante un periodo de más de dos años. Sin embargo, los niveles

de estas sustancias en el grupo que recibió Vascepa permanecieron estables.

El documento concluye que "el efecto de estos hallazgos en la interpretación de la reducción de riesgo global en los eventos clínicos observados en REDUCE-IT es incierto".

Deepak Bhatt, cardiólogo y autor principal de la nueva publicación escribió en un correo electrónico que los datos de los biomarcadores están "altamente correlacionados" con los cambios ya conocidos en el LDL y la PCR, y afirmó que "no aportan información adicional sobre el mecanismo que produjo los beneficios clínicos observados en el ensayo", que, según él, fueron impulsados por un aumento del 400% en los niveles de ácido eicosapentaenoico. Sin embargo, este comentario no aparece en el artículo publicado, al parecer fue rechazado por los revisores, y podría indicar que la revisión del artículo fue polémica.

Amarin dijo en un comunicado que este tipo de análisis sirve para explorar nuevas hipótesis, y expresó su confianza en el resultado original.

Algunos expertos dijeron que Amarin debería hacer otro ensayo clínico, pero otros dicen que la FDA debería revisar las indicaciones aprobadas del producto, porque estos resultados ponen en duda la conclusión que surgió del análisis de los datos originales. Es poco probable que Amarin haga un nuevo ensayo porque son estudios caros y largos, y en EE UU la empresa ya enfrenta la competencia de los genéricos de Vascepa. De hacerse, el ensayo tendría que ser financiado por los Institutos Nacionales de Salud o alguna otra fuente pública. Este tipo de estudio ayudaría a establecer si las píldoras de aceite de pescado tienen un impacto positivo en la salud cardiovascular, algo que hasta ahora no se ha podido demostrar. Solo hay un producto similar a Vascepa que parece que aportó beneficios en un ensayo japonés.

Documento Fuente

1. Herper M. New analysis of Amarin's Vascepa resurrects big questions about effectiveness. Statnews, 30 de junio de 2022 <https://www.statnews.com/2022/06/30/new-analysis-of-amarins-vascepa-resurrects-big-questions-about-effectiveness/>

Reacciones Adversas e Interacciones

Medicamentos que causan diarrea (*Medications That Cause Diarrhea*)

Worst Pills, Best Pills Newsletter artículo marzo 2022

Traducido por Alejandro Catanzariti, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2022; 25(3)

Tags: clindamicina, inhibidores de la bomba de protones, omeprazol, Prilosec, olmesartán, Benicar, ARA II, mofetilo, Cellcept, antiinflamatorios no esteroideos, AINE, isotretinoína, Absorica, Amnesteem, Claravis, Myorisan, Zenatane, metformina, acarbosa, miglitol

Más de 700 medicamentos han sido implicados en la inducción de diarrea, lo que representa casi el 7% de todos los efectos adversos de los fármacos [1]. Dependiendo del fármaco causante, la diarrea puede ser aguda o crónica y puede desarrollarse poco después de la iniciación del fármaco o incluso después de años de uso continuado [2]. Por lo tanto, es importante no pasar por alto el papel de los fármacos al principio de cualquier evaluación de la diarrea antes de añadir un nuevo tratamiento para tratar lo que en realidad podría ser una condición inducida por un fármaco.

En este artículo, analizamos tres tipos principales de diarrea inducida por fármacos y algunos de los fármacos de uso que la causan (véase el cuadro que tiene una lista de ejemplos).

Diarrea inflamatoria

La diarrea inflamatoria inducida por fármacos implica la inflamación y, a veces, la destrucción de las células epiteliales absorbentes que recubren los intestinos [3,4].

Los antibióticos, especialmente cuando se utilizan durante mucho tiempo, son una causa frecuente de diarrea inflamatoria, que suele ser leve y reversible sin tratamiento cuando se suspenden estos antibióticos. Sin embargo, algunos antibióticos (como la clindamicina [Cleocin]) y los inhibidores de la bomba de protones que reducen el ácido estomacal (como el omeprazol [Prilosec]) pueden provocar un sobrecrecimiento de *Clostridium difficile*. Estas famosas bacterias pueden infectar el colon, lo que provoca la liberación de toxinas que causan diarrea grave con mucosidad o sangre en las heces y, por lo general, dolor abdominal o fiebre.

El olmesartán (Benicar), que pertenece a la familia de bloqueadores de los receptores de la angiotensina II (ARAI), provoca una inusual y grave enteropatía (inflamación en los intestinos) que es similar a la enfermedad celíaca inducida por el gluten, lo que ocasiona diarrea grave, pérdida de peso, náuseas, vómitos y dolor abdominal. Como resultado, el Grupo de Investigación de Public Citizen solicitó a la FDA que prohibiera el olmesartán en 2017 y posteriormente designó al fármaco como No Usar [5] Este evento adverso ha sido reportado con mucha menos frecuencia con otros ARAIs,[6] como el valsartán (DIOVAN) [7].

La diarrea inflamatoria ocurre habitualmente con los inmunosupresores, incluyendo el micofenolato mofetilo (Cellcept) [8].

Los antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, el ibuprofeno [Advil, Ibu-TAB, Midol Liquid Gels, Motrin IB, TAB-Profen]) y muchos otros medicamentos, incluido el fármaco para el acné

isotretinoína (Absorica, Amnesteem, Claravis, Myorisan, Zenatane), pueden causar diarrea inflamatoria [9].

Diarrea acuosa

Los fármacos causantes de este tipo de diarrea la inducen aumentando la cantidad de líquido en la cavidad intestinal, ya sea aumentando la secreción de líquidos en el colon o disminuyendo la absorción de líquidos [10]. Los laxantes como el polietilenglicol 3350 (Miralax) con frecuencia causan este tipo de diarrea.

El fármaco para la diabetes metformina (Fortamet, Glumetza, Riomet) causa diarrea acuosa hasta en un 20% de los usuarios [11]. Además, los fármacos para la diabetes, acarbosa (disponible sólo en genérico) y miglitol (Glyset), causan diarrea acuosa en algunos pacientes [12].

La digoxina (Lanoxin), que se utiliza para tratar la insuficiencia cardíaca y la fibrilación auricular, puede causar diarrea, con mayor frecuencia cuando se utiliza en dosis que provocan que sus niveles en sangre estén por encima del rango terapéutico, especialmente en pacientes de edad avanzada [13].

Otros fármacos que causan diarrea acuosa son la colchicina para la gota (Colcrys, Gloperba, Mitigare) y la auranofina para la artritis reumatoide (RIDAURA), que provoca diarrea hasta en tres cuartas partes de los pacientes [14].

Diarrea grasa

Este tipo de diarrea se produce con determinados fármacos que interfieren en la digestión o absorción de las grasas, lo que provoca esteatorrea frecuente (deposiciones cargadas de grasa) [15]. Suele producirse con el fármaco para adelgazar orlistat (Alli, Xenical), el fármaco para la diabetes exenatida (Bydureon, Byetta) y el antibiótico tetraciclina (Achromycin V) [16],[17] Hemos designado el orlistat y la exenatida como fármacos de no uso.

Además, el fármaco para la gota alopurinol (LOPURIN, ZYLOPRIM) se encuentra entre otros fármacos que causan esteatorrea [18].

Lo que puede hacer

Antes de empezar a tomar cualquier medicamento nuevo, pregunte a su médico si la diarrea es un posible efecto adverso. Si desarrolla diarrea, no demore en buscar atención médica, especialmente si hay sangre en las heces o tiene fiebre. Informe a su médico sobre los medicamentos que ha tomado en las últimas seis u ocho semanas para considerar si alguno de ellos puede estar causando sus síntomas.

Ejemplos de medicamentos que causan diarrea [19, 20]

Clase de medicamento	Nombre genérico (Marca[s]†)
Antibióticos	amoxicilina (Amoxil, Larotid) azitromicina (Zithromax)* clindamicina (Cleocin)* tetraciclina (Achromycin V)*
Fármacos cardiovasculares	digoxina (Lanoxin) furosemida (Lasix)* olmesartan (Benicar)** valsartán (Diovan)*
Antidiabéticos	acarbose (solo genérico) exenatide (Bydureon, Byetta)** metformina (Fortamet, Glumetza, Riomet)* miglitol (Glyset)
Hipolipemiantes	orlistat (Alli, Xenical)**
Fármacos para el tracto intestinal	lansoprazol (Prevacid)* misoprostol (Cytotec)* olsalazina (Dipentum) omeprazol (Prilosec)*
Antigotosos	alopurinol (Lopurin, Zyloprim)* colchicina (Colcrys, Gloperba, Mitigare)
Inmunosupresores	ciclosporina (Gengraf, Neoral, Sandimmune) micofenolato mofetil (Cellcept)
Laxantes	lubiprostona (Amitiza)** polietilenglicol 3350 (Miralax)*
Antiinflamatorios no esteroideos	ibuprofeno (Advil, Ibu-Tab, Midol Liquid Gels, Motrin Ib, Tab-Profen) naproxeno (Aleve, Anaprox, EC-Naprosyn, Naprelan)
Otros fármacos	apremilast (Otezla) auranofin (Ridaura) isotretinoína (Absorica, Amnesteem, Claravis, Myorisan, Zenatane) octreotide (Mycapssa)

†Excluidas las marcas de combinaciones

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

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

Si se sospecha que es una diarrea inducida por un medicamento, el médico puede reducir la dosis del posible fármaco causante o sugerir uno alternativo. Por lo general, esto puede resolver sus síntomas en unos pocos días. Ocasionalmente, su médico puede pedirle que siga tomando un determinado fármaco causante, como la metformina, porque normalmente dejará de causar diarrea con el tiempo a medida que su cuerpo se adapte a él. No deje de tomar ningún medicamento antes de consultar a su médico.

Referencias

- Chassany O, Michaux A, Bergmann JF. Drug-induced diarrhoea. *Drug Saf.* 2000;22(1):53-72.
- Drug-induced diarrhoea. *Prescribe Int.* 2017;26(180):67-71.
- Abraham BP, Sellin JH. Drug-induced diarrhea. In: McDonald JWD, Feagan BG, Jalan R, Kahrilas PJ, eds. *Evidence-Based Gastroenterology and Hepatology*. Hoboken, NJ; 2019:208-224.
- Philip NA, Ahmed N, Pitchumoni CS. Spectrum of drug-induced chronic diarrhea. *J Clin Gastroenterol.* 2017;51(2):111-117.
- Do not use olmesartan for high blood pressure. *Worst Pills, Best Pills News.* January 2018. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1170>. Accessed January 6, 2022.
- Kamal A, Fain C, Park A, et al. Angiotensin II receptor blockers and gastrointestinal adverse events of resembling sprue-like enteropathy: a systematic review. *Gastroenterol Rep.* 2019;7(3):162-167.
- Philip NA, Ahmed N, Pitchumoni CS. Spectrum of drug-induced chronic diarrhea. *J Clin Gastroenterol.* 2017;51(2):111-117.
- Ibid.*
- Ibid.*
- Abraham BP, Sellin JH. Drug-induced diarrhea. In: McDonald JWD, Feagan BG, Jalan R, Kahrilas PJ, eds. *Evidence-Based Gastroenterology and Hepatology*. Hoboken, NJ; 2019:208-224.
- Sharma A, Walsh D. An old friend turned foe: Metformin-induced diarrhea with resultant symptomatic hypokalemia, hypomagnesemia, hypocalcemia, and hypophosphatemia. *Clin Case Rep.* 2021;9(8):e04621.
- Abraham BP, Sellin JH. Drug-induced diarrhea. In: McDonald JWD, Feagan BG, Jalan R, Kahrilas PJ, eds. *Evidence-Based Gastroenterology and Hepatology*. Hoboken, NJ; 2019:208-224.
- Ibid.*
- Ibid.*
- Ibid.*
- Ibid.*
- Philip NA, Ahmed N, Pitchumoni CS. Spectrum of drug-induced chronic diarrhea. *J Clin Gastroenterol.* 2017;51(2):111-117.
- Abraham BP, Sellin JH. Drug-induced diarrhea. In: McDonald JWD, Feagan BG, Jalan R, Kahrilas PJ, eds. *Evidence-Based Gastroenterology and Hepatology*. Hoboken, NJ; 2019:208-224.
- Philip NA, Ahmed N, Pitchumoni CS. Spectrum of drug-induced chronic diarrhea. *J Clin Gastroenterol.* 2017;51(2):111-117.
- Abraham BP, Sellin JH. Drug-induced diarrhea. In: McDonald JWD, Feagan BG, Jalan R, Kahrilas PJ, eds. *Evidence-Based Gastroenterology and Hepatology*. Hoboken, NJ; 2019:208-224.

Tics provocados por medicamentos: psicotrópicos y montelukast

Rev Prescrire 2022; 31 (235): 77

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2022; 25(3)

Tags: psicoestimulantes, metilfenidato, neurolépticos, aripiprazol, risperidona, antiepilépticos, lamotrigina, antidepresivos, mirtazapina, venlafaxina, analgésicos, tramadol

A finales de 2020, un equipo publicó un análisis de informes de tics atribuidos a medicamentos, que se identificaron en la base de datos de farmacovigilancia de Francia y en la base de datos de farmacovigilancia de la OMS [1].

La base de datos francesa contenía 66 informes relacionados con tics. 70% de los pacientes afectados eran hombres, y la mitad eran niños menores de 13 años. Los medicamentos más frecuentemente asociados a tics fueron: psicoestimulantes, en especial *metilfenidato*; neurolépticos, en especial *aripiprazol* y *risperidona*; antiepilépticos, en especial *lamotrigina*; antidepresivos, en especial *mirtazapina* y *venlafaxina*; analgésicos, en especial *tramadol*; y medicamentos que se usan para tratar trastornos respiratorios, en especial *montelukast*.

En la base de datos de la OMS, los tics relacionados con *metilfenidato*, *montelukast*, *aripiprazol*, *risperidona* y *venlafaxina* se informaron de manera desproporcionada, en comparación con otros medicamentos en esta base de datos.

Los tics son movimientos (o vocalizaciones) involuntarios, estereotipados y repetitivos. A diferencia de otros movimientos anormales, los tics se pueden controlar temporalmente, pero es difícil reprimirlos por períodos largos de tiempo. Afectan sobre

todo a la cabeza y el cuello, y pueden ser movimientos simples (como parpadear, fruncir el ceño o girar la cabeza) o movimientos más complejos (como marcha grotesca, saltar, girar el cuerpo o patear). Los tics vocales incluyen aclararse la garganta, ecolalia (repetición sistemática, en totalidad o en parte, de lo que dice la persona que habla con el paciente) o coprolalia (uso involuntario de lenguaje obsceno) [2].

En la práctica, los psicotrópicos son los medicamentos implicados más frecuentemente en la aparición de tics. Se debe añadir a la lista al *montelukast*, un antagonista del receptor de leucotrienos que se usa para tratar el asma, que también tiene muchos efectos adversos psiquiátricos [3].

Referencias

1. Touafchia D et al. "Drug-induced tics: an observational postmarketing study" *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2020; 35 (4): 8 pages.
2. Prescrire Rédaction "Fiche E12f: tics médicamenteux" Interactions Médicamenteuses Prescrire 2022. Prescrire Rédaction "Montélukast: troubles psychiques et suicides" *Rev Prescrire* 2020; 40 (442): 590.

Riesgo de cáncer de mama con antipsicóticos elevadores de prolactina. Un estudio observacional en mujeres de EEUU (edades entre 18 y 64 años). (*Risk of Breast Cancer With Prolactin Elevating Antipsychotic Drugs: An Observational Study of US Women (Ages 18-64 Years)*).

Rahman T, Sahrman JM, Olsen MA, Nickel KB, Miller JP, Ma C, Grucza RA.

J Clin Psychopharmacol. 2022 Jan-Feb 01;42(1):7-16. doi: 10.1097/JCP.0000000000001513. PMID: 34864772; PMCID: PMC8688205.

Traducción y comentarios para "Boletín Fármacos" por Ortiz R, Martínez F, Esteban J, Pellín MC, Pol E.
Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022; 25(3) DOI: 10.5281/zenodo.6974627

Tags: antagonista de los receptores de dopamina, antipsicóticos, neurolépticos, prolactina, cáncer de mama, receptores de prolactina, JAK2, STAT5, iloperidona, lurasidona y olanzapina, aripiprazol, asenapina, brexpiprazol, cariprazina, clozapina, quetiapina, ziprasidona, risperidona, paliperidona, haloperidol

Resumen

Es bien conocido que los antipsicóticos alteran los niveles de prolactina circulante bloqueando los receptores D2 en la pituitaria. La prolactina puede activar genes implicados en el desarrollo de cáncer de mama. Estudios previos han detectado una asociación entre uso de antipsicóticos y riesgo de cáncer de mama.

Se usaron las bases de datos de las facturas presentadas a seguros privados y públicos de los EE UU para establecer una amplia cohorte observacional de mujeres que tomaban antipsicóticos y compararla con las que usaron anticonvulsivantes o litio. Para ser considerada como nueva usuaria tenía haber estado inscrita en el seguro 12 meses antes de la primera prescripción de antipsicótico, o anticonvulsivante / litio. Se identificó a las que presentaron cáncer de mama invasivo por los códigos diagnósticos. Se utilizaron modelos multivariantes de riesgos proporcionales de Cox para evaluar el riesgo de cáncer de mama por la exposición a medicamentos antipsicóticos, controlando por edad y otros factores de riesgo.

Se identificaron 914 (0,16%) casos de cáncer de mama invasivo entre 540.737 mujeres. La exposición a cualquier antipsicótico estuvo independientemente asociada a un incremento del 35% del riesgo de cáncer de mama (aHR - cociente ajustado de riesgo - : 1,35, 95%CI: 1,14-1,61). Los medicamentos de categoría 1

(elevadores de prolactina) se asociaron con un 62% de incremento de riesgo (aHR: 1,62, 95%CI: 1,30-2,03), los medicamentos de la categoría 2 incrementaron el riesgo en un 54% (aHR: 1,54; 95%CI: 1,19-1,99) y los de la categoría 3 no se asociaron con un aumento del riesgo de cáncer de mama.

En el mayor estudio con mujeres de EE UU realizado hasta ahora, se observa un gradiente de aumento del riesgo de cáncer de mama asociado a un aumento de la capacidad hiperprolactemiantes de los fármacos antipsicóticos empleados. Y esta observación es coherente con lo hallado en otros estudios.

Introducción

La incidencia de cáncer de mama en EE UU es de 268.600 casos por año. Aproximadamente el 13% de las mujeres serán diagnosticadas con cáncer de mama en algún momento durante su vida [1]. Los datos endocrinos sugieren que la prolactina, además de otros factores, juega un importante papel en el desarrollo de la tumorigénesis. El receptor de prolactina está sobre expresado en el 95% de los cánceres de mama, y activa muchos genes responsables de la proliferación y diseminación metastásica del cáncer de mama a través de la señalización PRL -receptor de prolactina – JAK2-STAT5 [2,3]. Es bien conocido que muchos medicamentos antipsicóticos producen elevación de la prolactina sérica y pueden inducir neoplasias de mama en estudios en roedores, como se menciona en sus prospectos [2-4]. La hiperprolactinemia por uso de antipsicóticos se debe al bloqueo de los receptores de dopamina (D₂) en el tracto tuberoinfundibular al eliminar la influencia inhibitoria sobre las células lactotrofas en la pituitaria anterior. Entre los efectos adversos frecuentes en humanos se incluyen amenorrea, oligomenorrea, osteoporosis, ginecomastia, telarquia precoz,

disfunción sexual e infertilidad [2]. Modelos en ratones que mimetizan muy de cerca el inicio de cáncer de mama humano han mostrado que la hiperprolactinemia inducida por antipsicóticos acelera la progresión de la lesión temprana a células cancerosas [3].

Prolactina circulante y riesgo de cáncer de mama

Datos epidemiológicos sugieren que las concentraciones de prolactina circulante se asocian con riesgo aumentado de cáncer de mama. Los niveles de prolactina se miden en la sangre (los niveles normales se encuentran entre 10-28 µg /L en mujeres) [2]. Varios estudios prospectivos de gran tamaño, en los que se recolectó sangre antes del diagnóstico de cáncer de mama, habían observado asociaciones positivas entre prolactina y riesgo de cáncer [5-9]. En un análisis conjunto de aproximadamente el 80% de los datos prospectivos del mundo, el riesgo relativo al comparar mujeres en el cuartil superior con las del cuartil inferior de niveles de prolactina fue 1,3 (intervalo de confianza al 95%, 1,1-1,6; $p_{tend}=0,002$). Los resultados fueron similares para las mujeres premenopáusicas y para las postmenopáusicas [5].

Bases de datos de estudios sobre riesgo de cáncer de mama

Estudios recientes con bases de datos de antipsicóticos han ido mostrando evidencia creciente de que los antipsicóticos elevadores de prolactina se asocian a un incremento de riesgo de cáncer de mama, frecuentemente con un patrón dosis-respuesta. Los estudios antiguos detectaron mezcla de asociaciones, pero tenían tamaños de muestra insuficientes y los diseños de los estudios eran débiles, como discutiremos.

Un estudio observacional realizado por Wang y cols [4], citado frecuentemente, analizó a más de 100.000 mujeres y comparó a 52.819 mujeres tratadas con antagonistas de dopamina con 55.289 mujeres que no recibieron ese tratamiento. Las usuarias de antipsicóticos antagonistas de dopamina tuvieron un riesgo 16% mayor (razón ajustada de riesgo [HR]: 1,16; 95%CIIC, 1,07-1,26) de desarrollar cáncer de mama que las mujeres que tomaron otros medicamentos aleatorios. El estudio encontró una relación dosis-respuesta, cuando mayores las dosis acumuladas, mayor riesgo de cáncer [4]. Otro estudio de cohortes de base poblacional, en Taiwan, estratificó los medicamentos por su potencial para elevar la prolactina y encontró altas tasas de cáncer de mama en mujeres con esquizofrenia en comparación con mujeres sin enfermedad mental que no tomaban antipsicóticos. El mayor riesgo de cáncer de mama lo tuvieron las mujeres tratadas con risperidona, paliperidona o amisulpride (HR ajustado 1,96 (95%CI: 1,36-2,82) [10].

Un estudio danés reciente encontró que en el momento inicial de diagnóstico de cáncer el uso a largo plazo de antipsicóticos (equivalentes a ≥ 10.000 mg de olanzapina) se asoció con un incremento del riesgo de cáncer de mama, con un cociente de posibilidades (odd ratio, OR) ajustado de 1,18 (95% CI: 1,06-1,32). Se observó un débil patrón dosis-respuesta, aumentando el OR hasta 1,27 (95%CI: 1,01-1,59) cuando las dosis acumuladas eran equivalentes a ≥ 50.000 mg de olanzapina [11]. Una cohorte de una base de datos de una aseguradora en Corea del Sur comparó a las mujeres que habían recibido una prescripción de antipsicóticos de segunda generación con controles emparejados por edad. Se observó un mayor riesgo de cáncer de mama entre aquellas a las que se les había prescrito dosis equivalentes a ≥ 10.000 -mg de olanzapina (HR – cociente de riesgos -: 1,29;

95%CI: 1,14-1,46) que entre aquellas con dosis prescritas equivalentes a <10.000 -mg de olanzapina (HR: 1,05; 95%CI: 1,00–1,11). El incremento del riesgo entre las mujeres expuestas se tornó significativo tras 6 años de periodo observacional (≥ 6 años; HR: 1,24; 95%CI: 1,14–1,35), (3 a 6 años; HR: 1,06; 95%CI: 0,97–1,15), (<3 años; HR: 1,02; 95%CI: 0,95–1,09).

Los estudios de laboratorio han mostrado que la prolactina inducida por los antipsicóticos ejerce un efecto dicotómico sobre las células mamarias en modelos de ratón que mimetizan el tejido mamario humano. Las señales Prolactina-JAK2-STAT5 debilitan el efecto protector anticancerígeno de la apoptosis en el tejido precanceroso, y por tanto puede incrementar el riesgo de cáncer. Sin embargo, la misma vía de señalización puede también causar que las células mamarias se diferencien, lo que potencialmente reduciría las tasas de proliferación y esto reduciría la posibilidad de sufrir mutaciones y consecuentemente el riesgo de cáncer [3]. Actualmente se aconseja ejercer precaución al recetar antipsicóticos, evitando la elevación de la prolactina en las mujeres en las que previamente se ha detectado un cáncer de mama [2,3].

Antipsicóticos, prolactina y clasificación de los medicamentos

Para analizar el posible efecto biológico de la prolactina circulante inducida por antipsicóticos, tratamos de observar el riesgo de cáncer, y empezamos clasificando los medicamentos antipsicóticos según sus propiedades hiperprolactemiantes [2,12]. Los términos “primera y segunda generación” se asignaron arbitrariamente a muchos antipsicóticos, dependiendo de su primera entrada al mercado y de su capacidad para causar efectos adversos extrapiramidales, y pueden causar confusión, porque no se basan exclusivamente en la propensión a elevar la prolactina [13,14]. Por ejemplo, los antipsicóticos “típicos” o de “primera generación”, así como los medicamentos de “segunda generación” risperidona y paliperidona tienen la mayor propensión para elevar la prolactina (de 45ng/ml a >100 ng/ml), mientras que otros antipsicóticos “atípicos” se asocian con elevaciones más modestas e incluso el aripiprazol / brexpiprazol no se han asociado a ese riesgo [2, 12-22]. Utilizando una taxonomía fundamentada en la prolactina [2], hemos realizado el mayor estudio epidemiológico hasta la fecha que investiga los antipsicóticos y el riesgo de cáncer de mama utilizando los registros de una base de datos administrativos que incluye a más de 150 millones de mujeres de EE UU. Hipotetizamos que las mujeres a las que se les prescribe antipsicóticos elevadores de prolactina pueden tener un riesgo más alto de cáncer de mama que las mujeres que toman anticonvulsivantes o litio como grupo control activo. Además, hipotetizamos que en relación con los medicamentos control, el riesgo de cáncer de mama podría correlacionarse con las categorías hiperprolactemiantes de los antipsicóticos: alto, medio y bajo.

Métodos

Fuente de datos. Hemos realizado un amplio estudio de cohortes observacional, retrospectivo, del riesgo de cáncer de mama entre las mujeres entre 18 y 64 años expuestas a antipsicóticos, anticonvulsivantes y/o litio, utilizando los datos de facturas para el reembolso de las bases de datos IBM® MarketScan® Commercial y Multi-State Medicaid. Las mujeres de 65 años y mayores no se incluyeron en esta base de datos, ya que frecuentemente eran cubiertas por Medicare y era probable que los datos fueran incompletos.

La base de datos “MarketScan” incluye las facturas para que se reembolsen las prescripciones médicas y ambulatorias de 150 millones de personas aseguradas privadamente (Comercial) y 20 millones de personas aseguradas por Medicaid. Las variables se definieron utilizando los códigos de diagnóstico y procedimiento de la clasificación internacional de enfermedades, novena revisión, modificación clínica (ICD-9-CM) y los códigos de Current Procedural Terminology (CPT) (terminología de procedimientos actuales) para las facturas médicas, y las facturas de prescripciones a pacientes no hospitalizados, remitidas para reembolso. Las bases de datos están anonimizadas, y el estudio fue considerado exento por la Human Research Protection Office (oficina de protección en la investigación humana), de la Facultad de Medicina de la Washington University en St Louis (estado de Misuri).

Población de estudio. Identificamos a mujeres de entre 18 y 64 años para quienes se hubiera presentado una factura por prescripción ambulatoria con un suministro >0 días de algún antipsicótico, anticonvulsivante o litio entre el 1 de enero del 2007, y el 30 de junio del 2016 (1 de enero del 2012 al 30 de junio del 2016, de la base de datos Medicaid Multi-State). El Cuadro suplementario 1 (<http://links.lww.com/JCP/A796>) contiene los nombres genéricos para cada categoría de medicamentos en el estudio. Identificamos como nuevas usuarias a aquellas mujeres que habían estado aseguradas durante al menos 12 meses continuos antes de que se presentara la primera factura por la prescripción de uno de los medicamentos incluidos en el estudio, cuya fecha de dispensación se utilizó como fecha índice.

Cuantificación de la exposición a los medicamentos antipsicóticos y controles. Hemos separado los medicamentos antipsicóticos en 3 categorías (categoría 1, los que tienen mayor propensión, y la categoría 3 los que tienen menos) según su propensión para elevar la prolactina. Los medicamentos de la categoría 1 comprenden a los neurolepticos “típicos” como el haloperidol y también a risperidona y paliperidona. Los medicamentos de la Categoría 2 son iloperidona, lurasidona y olanzapina. Los medicamentos de la categoría 3 son aripiprazol, asenapina, brexpiprazol, cariprazina, clozapina, quetiapina y ziprasidona (Cuadro suplementario 1, <http://links.lww.com/JCP/A796>). Estas categorías fueron derivadas a priori, a partir de guías clínicas sobre antipsicóticos que habían sido previamente publicadas [2,12]. Elegimos anticonvulsivantes y litio como fármacos de comparación porque no son conocidos como elevadores de prolactina y también se prescriben a pacientes con enfermedades mentales, y por lo tanto pueden mitigar algunos posibles factores de confusión relacionados con tener un diagnóstico de salud mental, tales como paridad y edad del primer parto [23-26].

Se midió la exposición a una categoría de medicamentos utilizando la dosis diaria definida (DDD) específica de cada medicamento, una cantidad desarrollada por el Centro Colaborador de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para las Estadísticas de Medicamentos (World Health Organization's Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) [27]. La potencia, cantidad y días de suministro indicados en cada factura se utilizaron para computar las DDD por día, con límites superiores aplicados según los patrones típicos de prescripción determinados por un autor (RT) (Cuadro suplementario 1,

<http://links.lww.com/JCP/A796>). Para determinar la exposición acumulada de cada categoría de medicamentos para cada mujer, sumamos las DDD en todas las facturas comenzando con la fecha índice y terminando con el primer evento resultado o el desenlace (p.e., finalización del reclutamiento, 6 años después de la fecha índice, o evidencia de enfermedad [ver más adelante]).

Posteriormente obtuvimos el promedio de exposición durante el periodo de tratamiento observado dividiendo la exposición acumulada por el periodo de observación. El promedio de DDD por día de tratamiento observado resulta de la DDD acumulada / días totales del periodo de tratamiento observado. Por ejemplo, una mujer con prescripciones de 300mg / día de clorpromazina (medicamento de la categoría 1) durante todos los días observados debería tener un promedio de 1,00 DDD de clorpromazina (la OMS define como dosis promedio de mantenimiento 300mg /día de clorpromazina). Si esta misma mujer tiene facturas de prescripciones para la misma dosis de clorpromazina durante el 10% de su tiempo de observación en el estudio, el promedio de DDD para clorpromazina sería 0,10 por día. Las mujeres tratadas solo con proclorperazina no se incluyeron, porque esta sustancia también se utiliza como antiemético, pero se incluyó en el cálculo de las DDD totales de la exposición de antipsicóticos de la categoría 1 junto con las otras exposiciones a los medicamentos de estudio.

Identificación de cáncer de mama invasivo. Identificamos los cánceres de mama invasivos empleando una definición jerárquica basada en la calidad de la evidencia disponible a partir de los códigos de diagnósticos / procedimientos (Cuadro suplementario 2, <http://links.lww.com/JCP/A796>). Primero excluimos los probables casos prevalentes por haber surtido una prescripción de tamoxifeno o por un diagnóstico de cáncer de mama o historia de cáncer de mama o cualquier reclamación previa a la fecha índice. El cáncer de mama invasivo se identificó principalmente mediante los códigos del ICD9/10-CM para el cáncer invasivo de mama en una factura con código CPT-4 por examen microscópico de patología quirúrgica (Cuadro suplementario 2, <http://links.lww.com/JCP/A796>), indicando verificación patológica [28]. Si esto no estaba presente, se requería un diagnóstico de cáncer de mama invasivo en una factura por hospitalización o se requería en al menos 2 facturas “por proveedores / atención no hospitalaria” separadas entre 30 a 180 días, siendo la posterior de estas 2 fechas de diagnóstico ambulatorio la utilizada como fecha del cáncer invasivo.

Para establecer el diagnóstico de cáncer de mama invasivo en el caso de posible cáncer de mama invasivo sin confirmación patológica, se requirió evidencia de tratamiento quirúrgico (mastectomía o cirugía conservadora desde un mes antes hasta seis meses después del diagnóstico) o quimioterapia (dentro de los seis meses posteriores al diagnóstico, código de administración de quimioterapia para cáncer de mama invasivo). Se asumió que los diagnósticos que no se asociaron a tratamiento quirúrgico o quimioterapéutico eran o bien casos prevalentes o casos no verificados, y se consideraron como casos censurados.

Identificación de covariables. Se identificaron las covariables de interés utilizando los códigos diagnósticos y procedimientos ICD-9/10 y los códigos de procedimientos CPT-4, de las facturas de pacientes hospitalizados o no, así como las facturas de medicamentos para algunas covariables. Las covariables

evaluadas utilizando todas las facturas disponibles [29] antes de la fecha índice incluyeron posibles factores de riesgo para el cáncer invasivo de mama, incluyendo enfermedad benigna de mama, tabaquismo y enfermedades relacionadas con el tabaquismo, diabetes, abuso de alcohol, obesidad, y marcadores de obesidad que incluyeron apnea del sueño, enfermedad de reflujo gastroesofágico, lipodistrofia, y otras lipemias (Cuadro suplementario 2, <http://links.lww.com/JCP/A796>).

Para identificar los casos de obesidad se utilizaron otras medidas porque los códigos de obesidad que se incluyen en las facturas de pacientes con cáncer de mama [30] tienen una sensibilidad muy baja. Para mejorar la sensibilidad de su identificación utilizamos las facturas de medicamentos de venta con receta de hipolipemiantes, estatinas, tratamientos para abandonar el hábito tabáquico, y antidiabéticos. La terapia hormonal sustitutiva se identificó utilizando las facturas de las prescripciones del año previo a la fecha índice correspondientes a la clase terapéutica “estrógenos y combinaciones”, categorizada como estrógenos solos versus estrógenos más progestágenos. La terapia hormonal sustitutiva se restringió a mujeres de 50 años y mayores o a mujeres más jóvenes con diagnóstico de “ausencia adquirida de órganos genitales”. Las enfermedades benignas de mama preexistentes se identificaron a través de los códigos de diagnóstico o de procedimiento (Cuadro suplementario 2, <http://links.lww.com/JCP/A796>) pero no se tuvieron en cuenta si se codificaron dentro de los 180 días de la fecha de diagnóstico de cáncer invasivo de mama, por ser probablemente concurrente con el cáncer invasivo de mama. En el caso de las variables definidas por los códigos de diagnósticos o procedimientos, la falta de códigos para esa condición en los datos de las facturas se interpretó como ausencia de la condición de interés (y la variable fue codificada como 0), como se hace típicamente en el análisis de datos de facturas. Las covariables demográficas que se incluyeron en los modelos: edad, sexo y seguro comercial (privado) versus Medicaid (seguro público) se determinaron en la fecha índice. La región de los EE UU y la “raza” no se incluyeron en los análisis estadísticos, dado que el dato geográfico solo estuvo disponible para los pacientes asegurados comercialmente y la “raza” solo estuvo disponible para los beneficiarios de Medicaid.

Análisis estadísticos. Los análisis bivariantes de la asociación entre la exposición promedio a los antipsicóticos y el riesgo de cáncer invasivo de mama se realizaron utilizando modelos de riesgo proporcional de Cox. Se hizo un análisis del conjunto de todos los medicamentos antipsicóticos y análisis por exposición a las diferentes categorías 1 a 3 de antipsicóticos. La exposición primaria del uso de antipsicóticos se modeló tal como se describió anteriormente para las DDD promedio, con el HR cuantificando el riesgo asociado con un incremento de 1 unidad en las DDD. La historia personal de cáncer de mama durante los primeros 30 días de seguimiento después de un diagnóstico de cáncer de mama invasivo fue un suceso de censura, debido a que la codificación de historia personal en un corto intervalo de tiempo después del diagnóstico probablemente indica malignidad previa. Otras

censuras, como la descrita anteriormente, se realizaron en la fecha más temprana de las siguientes: fecha de muerte, finalización de la inscripción o 6 años después de la fecha índice. El seguimiento total se truncó a los 6 años debido a que el número de mujeres remanentes en la población era muy pequeño.

Tres modelos multivariantes de riesgo proporcional de Cox se utilizaron para ajustar por los factores conocidos de riesgo de cáncer de mama, que se establecieron a priori y se incluyeron en los modelos independientemente de su importancia. Un modelo ajustado por factores conocidos de riesgo de cáncer de mama (p.e., obesidad, terapia hormonal sustitutiva) otro ajustado solo por edad (modelo de interpolación cúbica), y un tercer modelo ajustado para la edad más factores conocidos de riesgo de cáncer. Además, los modelos primarios se sometieron a un análisis de sensibilidad que incluyó ajustes adicionales según la presencia de enfermedades mentales y de factores conocidos de riesgo para el cáncer de mama, para tener en cuenta posibles factores de confusión relacionados con la gravedad de la mental. Se desarrollaron modelos idénticos estratificados por edad menor o igual a 50 años como análisis de sensibilidad adicional. Evaluamos el sesgo de verificación contando el número de encuentros de evaluación y manejo (E&M) en el consultorio/ambulatorio con proveedores que no fueran psiquiatras/psicólogos durante el período de referencia para mujeres con y sin cáncer de mama.

Resultados

Las características demográficas de las 540.737 mujeres aseguradas comercialmente o por Medicaid que iniciaron tratamiento con antipsicóticos, anticonvulsivantes y/o litio y cumplían los criterios de inclusión para el estudio figuran en el Cuadro 1. Las que se excluyeron del estudio se resumen en la Figura 1. Se incluyó a 441.750 mujeres aseguradas comercialmente entre el 2007 y 2016 con una mediana de edad de 42 años y duración mediana de seguimiento de 1 734 días y 98.987 mujeres aseguradas por Medicaid entre 2012 y 2016, con una mediana de edad de 36 años y duración mediana de seguimiento de 1 461 días.

En la bases de datos MarketScan, durante el periodo de observación posterior a la fecha índice, 914 mujeres (0.2%) fueron diagnosticadas “de novo” con cáncer invasivo de mama. Algo más del 40% de las mujeres residían en la región censal sur de los EEUU. En la base de datos Medicaid, aproximadamente el 60% de las mujeres que surtieron una prescripción de los medicamentos en estudio fueron “blancas” (Cuadro 1). Aproximadamente el 52% de las mujeres de la población en estudio surtieron al menos una prescripción de antipsicóticos de la categoría 3, mientras que el 15% surtieron al menos una prescripción de los de la categoría 1. Cuarenta y cinco por ciento de las mujeres surtieron al menos una prescripción de anticonvulsivante durante el periodo de observación. La mediana de exposición a la DDD promedio de las tres categorías de antipsicóticos fue de 0,10 o inferior, reflejando una utilización intermitente de los mismos.

TABLE 1. Demographics of the Population of Women Aged 18 to 64 Years Stratified by Initial Exposure to Antipsychotic Medications or Anticonvulsants/Lithium

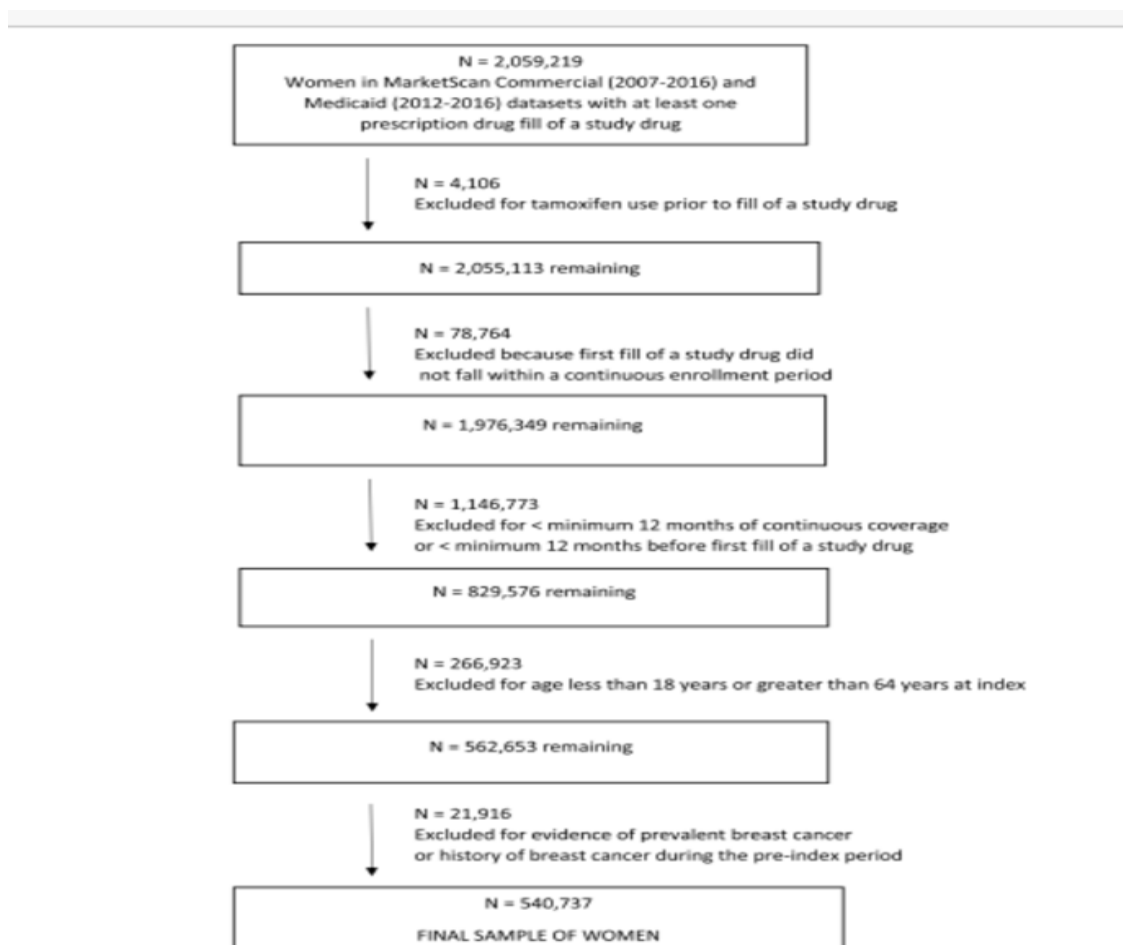
Characteristic	New Users of Antipsychotic Medications* (n = 312,702 [57.8%]), n (%)	New Users of Anticonvulsants/Lithium (n = 228,035 [42.2%]), n (%)
Age, median (IQR), y	41 (30–52)	39 (29–50)
Duration of total enrollment, mean (SD), d	1849 (982)	1881 (1005)
Duration of total enrollment, median (IQR), d	1614 (1096–2406)	1643 (1096–2496)
Medicaid enrollment	64,747 (20.7)	34,240 (15.0)
Region [†]		
Northeast	34,680 (14.0)	25,909 (13.4)
North Central	58,740 (23.7)	44,607 (23.0)
South	108,704 (43.8)	84,106 (43.4)
West	42,345 (17.1)	36,651 (18.9)
Unknown	3486 (1.4)	2522 (1.3)
Race [‡]		
White	37,297 (57.6)	21,794 (63.7)
Black	17,838 (27.6)	6422 (18.8)
Hispanic	1044 (1.6)	613 (1.8)
Other	6703 (10.4)	4483 (13.1)
Unknown	1865 (2.9)	928 (2.7)

*Includes 15,391 (4.9%) patients with exposure to antipsychotics and anticonvulsants/lithium at index.

[†]Available only for commercially insured patients.

[‡]Available only for Medicaid insured patients.

IQR, interquartile range.

**FIGURE 1.** Study attrition diagram.

En el Cuadro 2 se comparan los valores basales de los factores que se asocian con cáncer invasivo de mama entre las mujeres de la cohorte, según la presencia o no de cáncer de mama. La obesidad, diabetes, terapia hormonal sustitutiva (en mujeres mayores de 50 años, o mujeres jóvenes con código de menopausia quirúrgica), y enfermedad benigna de mama preexistente fueron significativamente más frecuentes entre mujeres diagnosticada “de novo” con cáncer de mama invasivo que entre las mujeres no diagnosticadas con cáncer de mama durante el periodo de observación. La mediana de edad de las

mujeres con cáncer de mama fue 12 años superior que la de las mujeres no diagnosticadas con cáncer de mama (52 vs 41 años, respectivamente, $p < 0,0001$). La mediana del número de encuentros E&M ambulatorios durante el año previo a la fecha índice fue ligeramente mayor en las mujeres que fueron posteriormente diagnosticadas con cáncer de mama que en aquellas sin cáncer de mama invasivo en el periodo de seguimiento observacional (mediana 4 vs 3 visitas, $p < 0,0001$). Más del 84% de las mujeres tuvieron al menos un encuentro E&M durante el año previo a la fecha índice.

TABLE 2. Bivariate Analysis of Factors During the Baseline Period Associated With Invasive Breast Cancer in Women With at Least 1 Filled Prescription for Antipsychotic, Anticonvulsant, and/or Lithium Medications in the MarketScan Commercial and Multistate Medicaid Databases

Characteristic	Invasive Breast Cancer (n = 914 [0.2%]), n (%)	No Breast Cancer (n = 539,823 [99.8%]), n (%)	P
Age, median (IQR), y	53 (47–58)	41 (30–51)	<0.0001
Duration of total enrollment, median (IQR), d	2557 (1827–3472)	1643 (1096–2496)	<0.0001
No. evaluation and management* encounters during baseline period, median (IQR)	4 (2–7)	3 (1–6)	<0.0001
At least 1 evaluation and management encounter during baseline	798 (87.3)	455,281 (84.3)	0.01
Mental health conditions			
Bipolar disorder	67 (7.3)	66,716 (12.4)	<0.0001
Schizophrenia	22 (2.4)	13,983 (2.6)	0.72
Major depression	339 (37.1)	216,113 (40.0)	0.07
Medicaid enrollment	74 (8.1)	98,913 (18.3)	<0.0001
Hormone replacement therapy†	122 (13.3)	26,428 (4.9)	<0.0001
Estrogen-/progesterone-based HRT	19 (2.1)	3073 (0.6)	<0.0001
Estrogen-only HRT	103 (11.3)	23,355 (4.3)	<0.0001
Obesity	545 (59.6)	253,509 (47.0)	<0.0001
Diabetes	141 (15.4)	58,733 (10.9)	<0.0001
Alcohol abuse	43 (4.7)	33,784 (6.3)	<0.0001
Preexisting benign breast disease	34 (3.7)	12,430 (2.3)	0.004

*Evaluation and management encounters include office/outpatient clinic or consultation visits.
†Hormone replacement therapy assessed only in women 50 years and older or in younger women with evidence of surgical menopause.
IQR, interquartile range.

Modelos multivariantes y bivariantes de riesgo de cáncer de mama invasivo

La figura 2 incluye los resultados de los análisis bivariantes y multivariantes para las mujeres con cáncer invasivo de mama que recibieron tratamiento con antipsicóticos (categorías 1 a 3) en comparación con mujeres tratadas solo con anticonvulsivantes / litio (para ver los resultados completos del modelo ver Tabla suplementaria 3, <http://links.lww.com/JCP/A796>). Las mujeres tratadas con antipsicóticos tienen mayor riesgo de cáncer de mama que las usuarias de anticonvulsivantes / litio (HR: 1,40; 95%CI: 1,19–1,64), con el HR correspondiente a un aumento promedio de 1 unidad en la DDD diaria de antipsicóticos. Hubo poco cambio en el riesgo de cáncer de mama asociado a la exposición combinada de antipsicóticos después de ajustar por factores de riesgo conocidos para el cáncer de mama enumerados el Cuadro suplementario 3 (<http://links.lww.com/JCP/A796>), con solo factores de riesgo sin incluir la edad, aHR: 1,45; 95%CI: 1,23–1,70). El riesgo de cáncer de mama asociado con exposición a antipsicóticos fue ligeramente menor después de ajustar solo por la edad (aHR: 1,30; 95%CI: 1,08–1,55) y después de ajustar por la edad más factores de riesgo conocidos (aHR: 1,35; 95%CI: 1,14–1,61). Los HR para cáncer de mama asociados a la exposición a antipsicóticos fue similar en el análisis de sensibilidad estratificado por edad (Cuadros suplementarios 4 y 5, <http://links.lww.com/JCP/A796>).

La figura 3 muestra los resultados de los análisis por exposición a las distintas categorías de antipsicóticos 1 a 3 individualmente (para ver los resultados completos del modelo ver Cuadro suplementario 6, <http://links.lww.com/JCP/A796>). En los análisis bivariantes, la categoría 1 (los medicamentos que más elevan la prolactina) y la categoría 2 de medicamentos (elevan la prolactina de forma intermedia) se asociaron con un incremento significativo del riesgo de cáncer de mama: medicamentos de la categoría 1 (HR: 1,50; 95%CI: 1,25–1,81) y medicamentos de la categoría 2 (prolactina intermedia; HR: 1,65; 95% CI: 1,25–2,18). Sin embargo, los medicamentos de la categoría 3 (los que menos elevan la prolactina) no se asociaron con un incremento significativo de cáncer de mama (HR: 1,11; 95%CI: 0,83–1,50). Los resultados fueron similares cuando se ajustó por los factores de riesgo conocidos: medicamentos de la categoría 1 (aHR: 1,63; 95%CI: 1,38–1,92), categoría 2 (aHR: 1,69; 95%CI: 1,32–2,18), y categoría 3 (aHR: 1,09; 95%CI: 0,81–1,47).

La asociación significativa con los medicamentos de las categorías 1 y 2 se mantuvo después de ajustar por factores de riesgo conocido y por condición de salud mental: categoría 1 (aHR: 1,59; 95%CI: 1,34–1,90), categoría 2 (aHR: 1,70; 95%CI: 1,32–2,19) y también se mantuvo después del ajuste por edad más factores de riesgo conocidos: medicamentos de categoría 1 (aHR: 1,62; 95%CI: 1,30–2,03) y los de la categoría 2 (aHR: 1,54;

95%CI: 1,19–1,99). El hallazgo nulo observado con la categoría 3 permaneció después del ajuste. También realizaron un análisis de sensibilidad estratificando por edad (18-50 años y 51-64 años). Este reveló hallazgos similares para los medicamentos de la categoría 1 y para la categoría 2 en el análisis principal, pero un mayor riesgo de cáncer de mama para mujeres más jóvenes con

edad 18 a 50 años que toman medicamentos de la categoría 2 ajustada para los factores de riesgo conocidos más edad (aHR: 1,91; 95%CI: 1,21–3,01) en comparación con mujeres de edades de 51 a 64 años (aHR: 1,43; 95%CI: 1,01–2,03; Cuadros suplementarios 7 y 8, <http://links.lww.com/JCP/A796>).

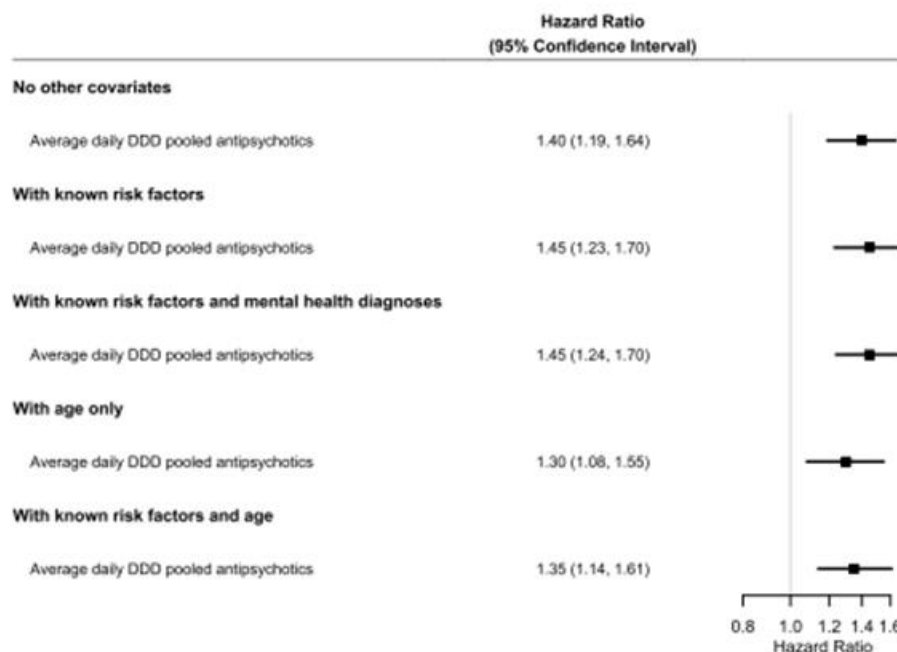


FIGURE 2. Bivariate and multivariable analyses of risk of invasive breast cancer in women treated with pooled antipsychotic agents, compared with women treated only with anticonvulsants or lithium. Known risk factors for breast cancer included in the model were as follows: estrogen/progesterone-based hormone replacement therapy, estrogen-only hormone replacement therapy, diabetes, obesity, alcohol abuse, and preexisting benign breast disease. Medicaid enrollment was included in the model as a proxy for younger age at first birth and parity. Mental health diagnoses included were bipolar disorder, schizophrenia, and major depression. When noted, age was included using a cubic spline with 7 knots. The HR represents the increase in breast cancer risk per 1 DDD in average daily DDD to the pooled antipsychotic medications.

Discusión

En el mayor estudio observacional de evaluación del riesgo de cáncer de mama en mujeres de EEUU (edades 18-64 años) que consumen antipsicóticos, observamos que las mujeres que surtieron prescripciones de antipsicóticos de las categorías 1 y 2 según su capacidad para elevar la prolactina, tienen un riesgo significativamente más elevado (54%-62%) de cáncer de mama por 1-unidad en las DDD, en comparación con mujeres con prescripciones de anticonvulsivantes y/o litio, después de ajustar por edad y otros factores de riesgo conocidos para el cáncer de mama. Este es el primer informe de aumento del riesgo de cáncer de mama en EEUU, en mujeres que inician tratamiento con antipsicóticos que se recetan con frecuencia. Muchos de los medicamentos de la categoría 2 se considera que tienen un potencial moderado para elevar la prolactina, pero aun así se asociaron con mayor riesgo de cáncer de mama. Dada la duración esporádica del uso de los medicamentos antipsicóticos en esta población del mundo real, podría ser más informativo comparar el riesgo asociado con pasar del percentil 25 al percentil 75 de DDD de fármaco expuesto. Para los medicamentos antipsicóticos de categoría 1, el incremento asociado con pasar desde el percentil 25 al percentil 75 (0,01 a 0,11 DDD) de utilización podría resultar en un 6,2% de incremento del riesgo de cáncer de mama invasivo en un seguimiento máximo de 6 años. De igual manera, por el mismo aumento de utilización de antipsicóticos de categoría 2 (0,03 DDD para el percentil 25 a 0,30 DDD para el percentil 75)

el incremento de riesgo cáncer de mama asociado en esta población es de 14,6%.

Fortalezas del estudio

El estudio incluyó una amplia población de mujeres y utilizó tres categorías diferenciadas de antipsicóticos que se compararon con un grupo de control activo (tratamiento con solo anticonvulsivantes y/o litio). Al usar como comparador activo a los psicotrópicos que se utilizan con frecuencia, se compararon poblaciones con probables diagnósticos psiquiátricos para reducir la confusión por indicación [31]. Hemos controlado los factores conocidos de riesgo de cáncer de mama invasivo disponibles en los datos de las bases administrativas de datos y utilizamos un modelo riguroso para calcular la exposición a los medicamentos al utilizar DDD y calcular la exposición diaria a un medicamento individual a lo largo del periodo observado con un seguimiento máximo de 6 años. Hemos observado que la categoría 1 (mayor potencial de elevación de prolactina) y los medicamentos de categoría 2 se asociaron con aumento significativo del riesgo, mientras que los medicamentos de la categoría 3 sin potencial para elevar la prolactina no se asociaron con incremento del riesgo de cáncer de mama. Hubo suficiente número de pacientes en cada categoría de medicamentos. Los datos son consistentes con estudios previos con diseños similares que sugieren la posibilidad de que los antipsicóticos contribuyan al riesgo de cáncer de mama pero también se basa en investigaciones previas que sugieren que este riesgo podría estar limitado a los

medicamentos con mayor propensión de elevar la prolactina [2-4, 6]. El hallazgo nulo para los medicamentos de la categoría 3 proporciona evidencia adicional de que el incremento del riesgo

de cáncer de mama observado con las categorías 1 y 2 se puede deber a la elevación de los niveles de prolactina

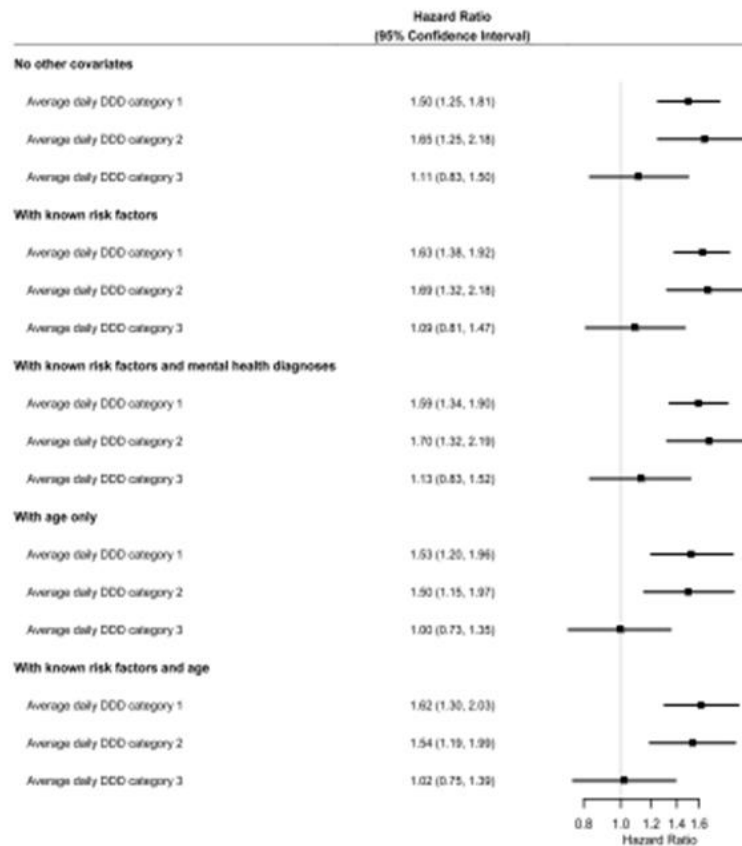


FIGURE 3. Bivariate and multivariable analyses of risk of invasive breast cancer in women treated with antipsychotic agents by category of propensity to elevate prolactin, compared with women treated only with anticonvulsants or lithium. Known risk factors for breast cancer included in the model were as follows: estrogen/progesterone-based hormone replacement therapy, estrogen-only hormone replacement therapy, diabetes, obesity, alcohol abuse, and preexisting benign breast disease. Medicaid enrollment was included in the model as a proxy for younger age at first birth and parity. Mental health diagnoses included were bipolar disorder, schizophrenia, and major depression. When noted, age was included using a cubic spline with 7 knots. The HR represents the increase in breast cancer risk per 1 DDD in average daily

Limitaciones de estudio

La mediana de duración del seguimiento en cada grupo fue aproximadamente de 4 años. Es posible que tengan que transcurrir varios años para desarrollar cáncer de mama cuando se eleva la prolactina sérica; por tanto, se precisan estudios con un periodo de observación más largo que confirmen nuestros hallazgos. El promedio de exposición diaria a las diferentes categorías de medicamentos durante el periodo de observación se utilizó para cuantificar la exposición, debido al uso intermitente de antipsicóticos. Para establecer una cohorte de nuevas usuarias, solo inscribimos a las mujeres que habían estado aseguradas durante 12 meses sin recibir los medicamentos incluidos en el estudio, sin embargo, dado el episódico uso de estos medicamentos y la duración promedio de cobertura de los seguros, es posible que algunas mujeres incluidas en nuestro estudio como “nuevas usuarias” hubiera utilizado previamente los fármacos en estudio. Aunque hemos sido incapaces de controlar por factores de confusión residuales como paridad, menopausia, historia familiar de cáncer de mama, alcohol, estilo de vida sedentario, dieta, obesidad, edad del primer parto, y raza, el ajuste por tipo de enfermedad mental diagnosticada puede haber reducido los factores residuales de confusión, debido a la coocurrencia con estas condiciones. Los niveles séricos reales de prolactina puede que no reflejen las tres categorías de

antipsicóticos, y todos los pacientes que toman antipsicóticos pueden no tener la supuesta respuesta a la prolactina.

Los análisis de la población no incluyeron a mujeres de 65 años o más, porque nuestra versión de la base de datos Comercial está limitada a personas menores de 65 años. Aunque el número de encuentros E&M durante el periodo previo a la fecha índice fue muy similar en las mujeres con y sin cáncer de mama, la falta de detalles clínicos en la base de datos no nos permite descartar algún grado de sesgo de evaluación. También es posible que los clínicos favorecieran los antipsicóticos de la categoría 1 frente a otros dependiendo de la gravedad de la enfermedad mental, cobertura del seguro, etc. y que estos otros factores estuvieran asociados con factores de confusión del riesgo.

A pesar de estas limitaciones, los ajustes realizados han producido resultados consistentes con la literatura conocida sobre los factores de riesgo para cáncer de mama invasivo [32]. Finalmente debemos considerar posibles factores de confusión cuando se compara a las mujeres que toman anticonvulsivantes o litio con aquellas que toman antipsicóticos. Faltan datos epidemiológicos sobre el número de partos de las mujeres con enfermedad mental grave. Sin embargo, hemos señalado que un estudio ha informado un menor número de partos en las mujeres con trastorno bipolar [33], y otro estudio informó que las mujeres

con esquizofrenia tuvieron un número de partos similar que la población general [34]. Estas fortalecen nuestros hallazgos, ya que un elevado número de partos ejerce un efecto protector sobre el riesgo de cáncer de mama.

Implicaciones clínicas

Los pacientes con enfermedad mental afrontan disparidades en el cribado y prevención de cánceres frecuentes y tienen mayor probabilidad de morir de cáncer de mama, y las mujeres con trastornos psicóticos tienen aproximadamente la mitad de las posibilidades que tiene la población general de recibir una mamografía de cribado [35]. Nuestros datos y los de otras publicaciones [36–43] sugieren que el uso de antipsicóticos que elevan la prolactina puede contribuir a casos incidentes de cáncer de mama. Nosotros también hemos informado una sorprendentemente elevada asociación del riesgo de cáncer de mama con antipsicóticos de la categoría 2, particularmente en mujeres jóvenes, edades 18 a 50 años. Hemos señalado que hay dos nuevos estudios europeos que han encontrado evidencia de aumento del riesgo de cáncer de mama tras la exposición a dosis acumuladas de medicamentos que elevan la prolactina. Un estudio de una cohorte danesa que incluyó a todos los residentes y su uso de antipsicóticos durante 20 años documentó un bajo riesgo de cáncer de mama asociado al uso de antipsicóticos de primera y de segunda generación en comparación con las mujeres con cáncer de mama que no recibieron tales prescripciones (HR: 1,18; 95%CI: 1,06–1,32). En este estudio danés se vio un patrón dosis-respuesta, con una asociación ligeramente más fuerte con mayor exposición acumulada [11]. Un estudio finés de ámbito nacional en mujeres con esquizofrenia observó que la exposición a antipsicóticos que elevan la prolactina versus antipsicóticos que no afectan la prolactina durante 5 o más años (pero no entre 1-4 años) se asoció con un incremento del riesgo de cáncer de mama (aOR: 1,56; 95% CI: 1,27–1,92) [36]. Nuestro hallazgo en mujeres de EEUU proporciona soporte adicional a que el aumento de la prolactina circulante podría ser el mecanismo biológico para el incremento del riesgo de cáncer de mama que se ha observado.

Los riesgos de todos los medicamentos se deben sopesar contra sus potenciales beneficios. Los medicamentos antipsicóticos pueden salvar vidas y no necesariamente se deben evitar por el posible riesgo de cáncer de mama [37]. Nuestro hallazgo aporta información adicional sobre el perfil de seguridad de los antipsicóticos y puede ser útil para los pacientes que estén considerando el uso de estos medicamentos. Para diseñar intervenciones apropiadas para mujeres que toman antipsicóticos es necesario hacer estudios prospectivos que incluyan biomarcadores predictivos (niveles de prolactina expresión de genes de prolactina, y densidad de las mamografías de mama). Mientras tanto, recomendamos vigilancia para mitigar el riesgo de cáncer de mama, monitorizando los niveles séricos de prolactina, particularmente en aquellas mujeres tratadas con medicamentos de las categorías 1 y 2, incluyendo las más jóvenes. Sin embargo, es posible que las mujeres con alto riesgo de cáncer de mama a quienes se les han prescrito medicamentos de categoría 1 o 2 sean consideradas para hacerse mamografías más frecuentes. El hallazgo de riesgo elevado de cáncer de mama en mujeres más jóvenes plantea interrogantes sobre los efectos a largo plazo del tratamiento de niños y adolescentes. Algo tranquilizador es que la hiperprolactinemia puede mitigarse reduciendo las dosis de antipsicóticos, cambiando a antipsicóticos

de la categoría 3, añadiendo agonistas dopaminérgicos, o añadiendo bajas dosis de aripiprazol [6, 22].

Se necesitan antipsicóticos que modifiquen la prolactinemia o estudios con combinaciones con agonistas parciales de dopamina (particularmente con inyectables de larga duración).

En conclusión, los psiquiatras deben utilizar aproximaciones centradas en el paciente para reducir el riesgo de cáncer de mama, considerando la totalidad de riesgos y beneficios de los antipsicóticos en pacientes mujeres que comienzan tratamiento y los siguen utilizando. Además, hay que hacer investigación prospectiva sobre el riesgo de cáncer de mama relacionado con los antipsicóticos, incluyendo estudios de la prolactina sobre la densidad del tejido mamario (un fuerte correlato para el riesgo de cáncer de mama). Los clínicos deben considerar factores tales como mutaciones genéticas, alta densidad del tejido mamario, historia familiar, número de partos, y uso de hormonas exógenas cuando traten a pacientes que necesitan antipsicóticos [1]. Estamos de acuerdo con las conclusiones del reciente estudio de Finlandia, de que los antipsicóticos sin propiedades elevadoras de la prolactina deben ser considerados como la primera línea de tratamiento a largo plazo para las mujeres [36]. Muchos antagonistas de la dopamina elevan la prolactina, incluyendo los antieméticos [4], se utilizan para el cuidado de una amplia variedad de problemas, incluyendo las náuseas inducidas por la quimioterapia, así como para la agitación y el delirio. Es tranquilizador que con el uso a corto plazo de antipsicóticos no se ha notificado incremento de riesgo cáncer de mama [11, 36]. Para el uso a largo plazo se deben considerar las concentraciones de prolactina inicial y durante las dosis de mantenimiento (junto con los usuales lípidos, índice de masa corporal, y parámetros metabólicos) [36], y en casos de hiperprolactinemia, cambiar a medicamentos de la categoría 3 o también se debe considerar mitigar las concentraciones elevadas de prolactina con medicamentos concomitantes (aripiprazol / brexpiprazol [22] o agonistas dopaminérgicos), para reducir el riesgo de cáncer de mama.

Declaración de conflicto de intereses.

Todo el trabajo se ha realizado en la escuela de medicina de la Universidad de Washington en St Louis. Los autores han recibido apoyo de: Alvin J. Siteman Investment Program (The Foundation for Barnes-Jewish Hospital Cancer Frontier Fund; NCI CCSG P30CA091842; Fashion Footwear Charitable Foundation of New York, Inc; Barnard Trust); Taylor Family Institute for Innovative Psychiatric Research; and Center for Brain Research in Mood Disorders. Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Bibliografía

1. American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2019–2020. Atlanta: American Cancer Society, Inc; 2019.
2. Rahman T, Clevenger CV, Kaklamani V, et al. Antipsychotic treatment in breast cancer patients. *Am J Psychiatry*. 2014;171:616–621.
3. Johnston AN, Bu W, Hein S, et al. Hyperprolactinemia-inducing antipsychotics increase breast cancer risk by activating JAK-STAT5 in precancerous lesions. *Breast Cancer Res*. 2018;20:42.
4. Wang PS, Walker AM, Tsuang MT, et al. Dopamine antagonists and the development of breast cancer. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59:1147–1154.
5. Tworoger SS, Eliassen AH, Sluss P, et al. A prospective study of plasma prolactin concentrations and risk of premenopausal and postmenopausal breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25:1482–1488.

6. De Hert M, Peuskens J, Sabbe T, et al. Relationship between prolactin, breast cancer risk, and antipsychotics in patients with schizophrenia: a critical review. *Acta Psychiatr Scand.* 2016;133:5–22.
7. Hankinson SE, Colditz GA, Hunter DJ, et al. Reproductive factors and family history of breast cancer in relation to plasma estrogen and prolactin levels in postmenopausal women in the Nurses' Health Study (United States). *Cancer Causes Control.* 1995;6:217–224.
8. Tworoger SS, Eliassen AH, Rosner B, et al. Plasma prolactin concentrations and risk of postmenopausal breast cancer. *Cancer Res.* 2004;64: 6814–6819.
9. Tworoger SS, Sluss P, Hankinson SE. Association between plasma prolactin concentrations and risk of breast cancer among predominately premenopausal women. *Cancer Res.* 2006;66:2476–2482.
10. Wu Chou AI, Wang YC, Lin CL, et al. Female schizophrenia patients and risk of breast cancer: a population-based cohort study. *Schizophr Res.* 2017; 188:165–171.
11. Pottegård A, Lash TL, Cronin-Fenton D, et al. Use of antipsychotics and risk of breast cancer: a Danish nationwide case-control study. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84:2152–2161.
12. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet.* 2013;382:951–962.
13. Lauriello J, Pallanti S. *Clinical Manual for Treatment of Schizophrenia.* Washington, DC: American Psychiatric Pub; 2012.
14. Csemansky JC, Lauriello J. *Atypical Antipsychotics: From Bench to Bedside.* New York: Marcel Dekker, Inc.; 2004.
15. Perkins DO. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: pathophysiology and clinical consequences. *Adv Stud Med.* 2004;4:982–986.
16. Bostwick JR, Guthrie SK, Ellingrod VL. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *Pharmacotherapy.* 2009;29:64–73.
17. Cookson J, Hodgson R, Wildgust HJ. Prolactin, hyperprolactinaemia and antipsychotic treatment: a review and lessons for treatment of early psychosis. *J Psychopharmacol.* 2012;26:42–51.
18. Madhusoodanan S, Parida S, Jimenez C. Hyperprolactinemia associated with psychotropics—a review. *Hum Psychopharmacol.* 2010;25: 281–297
19. Knegtering R, Baselmans P, Castelein S, et al. Predominant role of the 9-hydroxy metabolite of risperidone in elevating blood prolactin levels. *Am J Psychiatry.* 2005;162:1010–1012.
20. Hummer M, Huber J. Hyperprolactinaemia and antipsychotic therapy in schizophrenia. *Curr Med Res Opin.* 2004;20:189–197.
21. Park YM, Lee SH, Lee BH, et al. Prolactin and macroprolactin levels in psychiatric patients receiving atypical antipsychotics: a preliminary study. *Psychiatry Res.* 2016;239:184–189.
22. Rahman T, Patrick C, Ma C, et al. Prolactin and estrogen levels in postmenopausal women receiving aripiprazole augmentation treatment for depression. *J Clin Psychopharmacol.* 2021;41:31–35.
23. Hering R, Gilad I, Laron Z, et al. Effect of sodium valproate on the secretion of prolactin, cortisol and growth hormone in migraine patients. *Cephalalgia.* 1992;12:257–258.
24. Murialdo G, Galimberti C, Gianelli M, et al. Effects of valproate, phenobarbital, and carbamazepine on sex steroid setup in women with epilepsy. *Clin Neuropharmacol.* 1998;21:52–58.
25. Baştürk M, Karaaslan F, Eşel E, et al. Effects of short and long-term lithium treatment on serum prolactin levels in patients with bipolar affective disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2001;25: 315–322.
26. Lanng Nielsen J, Amdisen A, Darling S, et al. Plasma prolactin during lithium treatment. *Neuropsychobiology.* 1977;3:30–34.
27. World Health Organization, Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. *ATC Classification Index With DDD Assignment.* Oslo, Norway: World Health Organization; 2013.
28. Olsen MA, Nickel KB, Margenthaler JA, et al. Increased risk of surgical site infection among breast-conserving surgery re-excisions. *Ann Surg Oncol.* 2015;22:2003–2009.
29. Schneeweiss S, Rassen JA, Brown JS, et al. Graphical depiction of longitudinal study designs in health care databases. *Ann Intern Med.* 2019;170:398–406.
30. Nickel KB, Wallace AE, Warren DK, et al. Modification of claims-based measures improves identification of comorbidities in non-elderly women undergoing mastectomy for breast cancer: a retrospective cohort study. *BMC Health Serv Res.* 2016;16:388.
31. Lund JL, Richardson DB, Stürmer T. The active comparator, new user study design in pharmacoepidemiology: historical foundations and contemporary application. *Curr Epidemiol Rep.* 2015;4:221–228.
32. Rosner BA, Colditz GA, Hankinson SE, et al. Validation of Rosner–Colditz breast cancer incidence model using an independent data set, the California Teachers Study. *Breast Cancer Res Treat.* 2013; 142:187–202.
33. Tebeka S, Le Strat Y, Dubertret C. Is parity status associated with bipolar disorder clinical features, severity or evolution? *J Affect Disord.* 2018;225: 201–206.
34. Bennedsen BE, Mortensen PB, Olesen AV, et al. Congenital malformations, stillbirths, and infant deaths among children of women with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2001;58:674–679.
35. Hwang A, Wang K, Bent S, et al. Breast cancer screening in women with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Psychiatr Serv.* 2020;71:263–268.
36. Taipale H, Solmi M, Lähteenvuo M, et al. Antipsychotic use and risk of breast cancer in women with schizophrenia: a nationwide nested case-control study in Finland. *Lancet Psychiatry.* 2021;8:883–891.
37. Froes Brandao D, Strasser-Weippl K, Goss PE. Prolactin and breast cancer: the need to avoid undertreatment of serious psychiatric illnesses in breast cancer patients: a review. *Cancer.* 2016;122:184–188.
38. Azoulay L, Yin H, Renoux C, et al. The use of atypical antipsychotics and the risk of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;129:541–548.
39. Joo SW, Lee BC, Lee J, et al. Risk of breast cancer in association with the use of second-generation antipsychotics. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2021. Available at: <https://www.cpn.or.kr/journal/view.html?uid=1272&vmd=Full&>. Accessed August 18, 2021.
40. Reutfors J, Wingård L, Brandt L, et al. Risk of breast cancer in risperidone users: a nationwide cohort study. *Schizophr Res.* 2017;182:98–103.
41. Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, Part 1: acute treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry.* 2005;6:132–191.
42. Lam YF. Breast cancer risk associated with antipsychotic use. The Brown University. *Psychopharmacology Update.* 2019;30:2.
43. Hicks BM, Busby J, Mills K, et al. Post-diagnostic antipsychotic use and cancer mortality: a population based cohort study. *BMC Cancer.* 2020;20:804.

Comentario:

El estudio de Rahman y cols [1] parte de la hipótesis de que hay una relación causal entre la capacidad hiperprolactemiantes de un antipsicótico y el desarrollo del cáncer de mama, encontrándose un aumento del riesgo de sufrir cáncer (entre un 30 y un 90%, según distintos ajustes). La evidencia de dicha asociación se ha visto reforzada por nuevos datos [2].

Aunque se trata de un estudio observacional, parten de extensas bases de datos que contienen información relevante y pertinente para el problema que pretenden estudiar. Las variables escogidas para el análisis y la forma de clasificar los eventos de interés parecen dar poco lugar a subjetividad. El análisis y discusión de los resultados es riguroso y adecuado, además realizan diversos ajustes y análisis de sensibilidad, encontrando sistemáticamente los mismos resultados, lo que supone una fortaleza considerable.

Los autores discuten adecuadamente los posibles sesgos, debilidades y fortalezas del estudio, y la coherencia con otros estudios sobre el mismo problema.

Rahman y cols [1] tratan de huir de la clasificación de los antipsicóticos en primera y segunda generación, inadecuada para el propósito. Agrupan los medicamentos antipsicóticos en tres categorías 1 a 3, según Rahman y cols, de más a menos capacidad hiperprolactemiente. En la categoría 1 incluyeron a los neurolepticos: clorpromazina, flufenazina, haloperidol, loxapina, molindona, paliperidona, perfenazina, pimozida, proclorperazina, risperidona, tioridazina y trifluoperazina. En la categoría 2 a iloperidona, lurasidona y olanzapina. Y en la categoría 3 a aripiprazol, asenapina, brexpiprazol, cariprazina, clozapina, quetiapina y ziprasidona. Encontraron que el riesgo de cáncer de mama era más elevado en las usuarias de antipsicóticos, como grupo en conjunto, y en las consumidoras de antipsicóticos de la categoría 1 y la categoría 2, pero era nulo para la categoría 3.

Sorprende que Rahman y cols [1] prácticamente no encontraron diferencias entre las categorías 1 y 2 en los diferentes ajustes y análisis de sensibilidad que llevan a cabo, a pesar de que los medicamentos de la categoría 1 son más hiperprolactemiantes, y por tanto debiera esperarse que surgieran diferencias en el incremento de riesgo relacionado.

Una posible explicación podría ser que la categoría 1 está compuesta por una mezcla demasiado heterogénea en cuando a la capacidad de producir hiperprolactinemia. Aunque se supone que todos los antipsicóticos de primera generación son hiperprolactemiantes, la verdad es que hay pocos datos al respecto [3]. Cuando se analizaron los métodos de evaluación de efectos adversos de los antipsicóticos, en la base de datos del Cochrane Schizophrenia Research Group, de 167 ensayos clínicos publicados entre 2002 y 2007, solo el 34% aportaban medidas de los niveles de prolactina sérica en los participantes, y solo poco más del 20% en un diseño aleatorizado a doble ciego [4]. Un estudio de sustitución aleatorizada de antipsicóticos de primera generación en forma de inyectables de depósito (haloperidol decanoato y flufenazina decanoato) por risperidona microesferas de liberación sostenida inyectables encontró que los primeros causaban sensiblemente menos hiperprolactinemia que la risperidona [5]. No todos los antipsicóticos de primera generación son igual de hiperprolactemiantes que el amisulpride, risperidona y paliperidona, salvo sulpiride y posiblemente haloperidol y tioxantenos, lo que se manifiesta en una falta de acuerdo en la jerarquía sobre la capacidad hiperprolactemiente de los antipsicóticos y la desigual clasificación en distintas revisiones [3, 6-8]. La menor capacidad hiperprolactemiente de los antipsicóticos fenotiazínicos respecto a muchos antipsicóticos atípicos clasificados en las categorías 1 y 2 por Rahman y cols ha sido evidenciada también por un metaanálisis sobre la eficacia y seguridad de 32 antipsicóticos [9] y corroborado por otro metaanálisis posterior [10]. Por otra parte, se ha observado una importante variabilidad en la elevación de la prolactina inducida por un mismo antipsicótico, y esta variabilidad además difiere de un agente a otro, posiblemente por múltiples causas biológicas y metodológicas [11].

Otra explicación adicional podría deberse a la errónea consideración de mayor benignidad de los antipsicóticos de la categoría 2, lo que puede facilitar que lleguen a prescribirse a

dosis mayores, e incluso a prescribirlos selectivamente a mujeres con otros factores de riesgo de cáncer de mama. En el estudio de Rahman y cols [1] los antipsicóticos clasificados en el grupo 2 podrían estarse empleando a dosis altas y en ellos el efecto hiperprolactemiente podría ser más fuertemente dosis dependiente, puesto que las dosis expresadas en DDD para los antipsicóticos de la categoría 1 (percentil 25: 0,01 DDD a percentil 75: 0,11 DDD) eran más bajas que para los de la categoría 2 (0,03 DDD para el percentil 25 a 0,30 DDD para el percentil 75). Paralelamente, el incremento de riesgo hallado al pasar del percentil 25 al percentil 75 de dosis; para la categoría 1 este aumento fue del 6% por 1DDD, mientras que para la categoría 2 fue 14,6%.

También consideramos necesario comentar las recomendaciones que hacen en la discusión para evitar o manejar la hiperprolactinemia y consecuentemente el incremento del riesgo de cáncer de mama por antipsicóticos. Acertadamente comentan [1] la necesidad de mejorar el acceso a servicios preventivos de cáncer de mama (en general de asistencia a la salud) de las personas, especialmente mujeres, con trastornos psicóticos (u otros problemas de salud mental), especialmente si reciben medicamentos antipsicóticos altamente hiperprolactemiantes, también recomiendan medir basal y periódicamente la prolactina sérica en las mujeres (pero también en los varones) que emplean antipsicóticos especialmente si estos pertenecen a las categorías 1 y 2. Además recomiendan limitar las dosis empleadas y evitar los fármacos de estos grupos en mujeres con riesgos adicionales de cáncer de mama.

La hiperprolactinemia inducida por antipsicóticos parece ser dosis dependiente [6]. Pero la reducción de la dosis es poco efectiva para reducir el efecto hiperprolactemiente, en el caso de algunos de los antipsicóticos más problemáticos: risperidona, paliperidona y amisulpiride, ya que esta se manifiesta ya a dosis bajas [7]. En estos últimos casos, la propuesta de cambiar de antipsicótico a otro con menor propensión a la hiperprolactinemia parece razonable, habida la diferencia entre los distintos agentes de este grupo farmacológico en su propensión a causar efectos adversos a dosis efectivas [9]. No obstante en ocasiones, por diversos motivos, el cambio de antipsicótico puede resultar problemático [12]. En este segmento, podría ensayarse la recomendación del uso conjunto de antipsicóticos hiperprolactemiantes con dosis bajas de antipsicóticos agonistas parciales de dopamina, como aripiprazol. No obstante, no debe olvidarse que existe una carencia de estudios a largo plazo con esta asociación, y algunos de los problemas relacionados con el cambio de antipsicótico se producirían también al emplear la polifarmacia [13].

La práctica de cambiar a o de coprescribir aripiprazol ante la aparición de hiperprolactinemia en un sujeto que recibe antipsicóticos no debe ser automática. La disponibilidad de un nivel basal de prolactina ayudaría a establecer la relación causal con el empleo del antipsicótico. En caso de que no haya una clara evidencia temporal deberían descartarse otras posibles causas: hipotiroidismo, enfermedad renal crónica, embarazo, adenoma pituitario, que requieren una corrección específica [8].

La asociación con antagonistas de la dopamina, como cabergolina, debería reservarse para casos en los que la hiperprolactinemia se deba a prolactinomas, valorando el riesgo

de valvulopatía y emergencia de síntomas psicóticos. Su empleo en sujetos con psicosis es solo anecdótico [14].

Las propuestas de asociación de fármacos antagonistas con agonistas parciales o con agonistas de los mismos receptores es una práctica irracional; taponar una cerradura y simultáneamente querer abrirla. En el problema que nos ocupa, los que proponen esta práctica olvidan que el uso de fármacos antipsicóticos no es imprescindible en el tratamiento de las psicosis y que existen alternativas para pacientes que no pueden o no quieren recibir antipsicóticos [15, 16].

Bibliografía del comenario

- 1 Rahman T, Sahrman JM, Olsen MA, Nickel KB, Miller JP, Ma C, Gruzca RA. Risk of Breast Cancer With Prolactin Elevating Antipsychotic Drugs: An Observational Study of US Women (Ages 18-64 Years). *J Clin Psychopharmacol*. 2022 Jan-Feb 01;42(1):7-16. doi: 10.1097/JCP.0000000000001513. PMID: 34864772; PMCID: PMC8688205
- 2 Aranha AF, dos Anjos LG, Turri JAO, Simões RS, Maciel GAR, Baracat EC, Soares-Júnior JM y Carvalho KC. Impact of the prolactin levels in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gynecological Endocrinology*, 2022, 38:5, 385-390, DOI: 10.1080/09513590.2022.2047173).
- 3 Jindal RD, Keshavan MS. Classifying antipsychotic agents : need for new terminology. *CNS Drugs*. 2008;22(12):1047-59. doi: 10.2165/0023210-200822120-00007. PMID: 18998742.)
- 4 Pope A, Adams C, Paton C, Weaver T, Barnes TR. Assessment of adverse effects in clinical studies of antipsychotic medication: survey of methods used. *Br J Psychiatry*. 2010 Jul;197(1):67-72. doi: 10.1192/bjp.bp.109.070961. PMID: 20592438
- 5 Covell NH, McEvoy JP, Schooler NR, Stroup TS, Jackson CT, Rojas IA, Essock SM; Schizophrenia Trials Network. Effectiveness of switching from long-acting injectable fluphenazine or haloperidol decanoate to long-acting injectable risperidone microspheres: an open-label, randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2012 May;73(5):669-75. doi: 10.4088/JCP.11m07074. Epub 2012 Mar 6. PMID: 22480442; PMCID: PMC3739692.
- 6 Haddad PM, Sharma SG. Adverse effects of atypical antipsychotics : differential risk and clinical implications. *CNS Drugs*. 2007;21(11):911-36. doi: 10.2165/00023210-200721110-00004. PMID: 17927296
- 7 Peuskens J, Pani L, Detraux J, et al. The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review. *CNS Drugs*. 2014; 28: 421-53
- 8 Gupta S, Lakshmanan DAM, Khastgir U, Nair R. Management of antipsychotic-induced hyperprolactinaemia. *BJPsych Advances* (2017), vol. 23, 278-286 doi: 10.1192/apt.bp.115.014928
- 9 Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, Arndt T, Bäckers L, Rothe P, Cipriani A, Davis J, Salanti G, Leucht S. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2019 Sep 14;394(10202):939-951. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31135-3. Epub 2019 Jul 11. Erratum in: *Lancet*. 2019 Sep 14;394(10202):918. PMID: 31303314; PMCID: PMC6891890
- 10 Zhu Y, Zhang C, Sifas S, Zhuo K, Zhu D, Wu H, Liu D, Jiang K, Wang J, Leucht S, Li C. Prolactin levels influenced by antipsychotic drugs in schizophrenia: A systematic review and network meta-analysis. *Schizophr Res*. 2021 Nov;237:20-25. doi: 10.1016/j.schres.2021.08.013. Epub 2021 Sep 1. PMID: 34481200
- 11 Neumeier MS, Homan S, Vetter S, Seifritz E, Kane JM, Huhn M, Leucht S, Homan P. Examining Side Effect Variability of Antipsychotic Treatment in Schizophrenia Spectrum Disorders: A Meta-analysis of Variance. *Schizophr Bull*. 2021 Oct 21;47(6):1601-1610. doi: 10.1093/schbul/sbab078. PMID: 34374418; PMCID: PMC8530397)
- 12 Bernardo M, Vieta E, Saiz Ruiz J, Rico-Villademoros F, Alamo C, Bobes J, Grupo RECAP. Recomendaciones para el cambio de antipsicóticos. Posicionamiento de la Sociedad Española de Psiquiatría y Sociedad Española de Psiquiatría Biológica. Recommendations for switching antipsychotics. A position statement of the Spanish Society of Psychiatry and the Spanish Society of Biological Psychiatry. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2011 Jul;4(3):150-68. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rpsm.2011.07.003. Epub 2011 Sep 10. PMID: 23446195
- 13 Rusgis MM, Alabbasi AY, Nelson LA. Guidance on the treatment of antipsychotic-induced hyperprolactinemia when switching the antipsychotic is not an option. *Am J Health Syst Pharm*. 2021 May 6;78(10):862-871. doi: 10.1093/ajhp/zxab065. PMID: 33954421; PMCID: PMC7989660.)
- 14 Wadoo O, Shah AJ, Hall R, Mamoojee Y. Hyperprolactinaemia: a guide for psychiatrists. *BJPsych Advances* (2017), vol. 23, 158-166 doi: 10.1192/apt.bp.115.014977
- 15 Morrison AP, Turkington D, Pyle M, Spencer H, Brabban A, Dunn G, Christodoulides T, Dudley R, Chapman N, Callcott P, Grace T, Lumley V, Drage L, Tully S, Irving K, Cummings A, Byrne R, Davies LM, Hutton P. Cognitive therapy for people with schizophrenia spectrum disorders not taking antipsychotic drugs: a single-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2014 Apr 19;383(9926):1395-403. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62246-1. Epub 2014 Feb 6. PMID: 24508320.)
- 16 Turner DT, Burger S, Smit F, Valmaggia LR, van der Gaag M. What Constitutes Sufficient Evidence for Case Formulation-Driven CBT for Psychosis? Cumulative Meta-analysis of the Effect on Hallucinations and Delusions. *Schizophr Bull*. 2020 Mar 27;46(5):1072-85. doi: 10.1093/schbul/sbaa045. Epub ahead of print. PMID: 32221536; PMCID: PMC7505201.)

La FDA advierte sobre un posible aumento del riesgo de muerte y efectos secundarios graves con el medicamento contra el cáncer Copiktra (duvelisib)

FDA, 7 de julio de 2022

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/la-fda-advierte-sobre-un-posible-aumento-del-riesgo-de-muerte-y-efectos-sekundarios-graves-con-el>

La FDA advierte que los resultados de un ensayo clínico muestran un posible aumento del riesgo de muerte con el uso del Copiktra (duvelisib), en comparación con otro medicamento para tratar un cáncer crónico de la sangre llamado leucemia, y un linfoma, que es un cáncer que se encuentra en los ganglios linfáticos. Durante el ensayo también se descubrió que el Copiktra estaba relacionado con un riesgo mayor de sufrir efectos secundarios graves, como infecciones, diarrea, inflamación de los

intestinos y los pulmones, reacciones cutáneas, y niveles elevados de enzimas hepáticas en la sangre.

Estamos notificando al público de estos riesgos y seguimos evaluando la seguridad del Copiktra. Tenemos planeado celebrar una asamblea pública en el futuro para hablar de los hallazgos del ensayo clínico y de si el Copiktra debe seguirse prescribiendo o no a los pacientes. Informaremos al público en cuanto tengamos más información.

El Copiktra fue aprobado en 2018 para tratar a los adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) o con linfoma linfocítico de células pequeñas (LLCP) que han recibido por lo menos dos terapias previas que no funcionaron o dejaron de funcionar. La LLC es un tipo de cáncer que comienza en los glóbulos blancos, y el LLCP, uno que comienza principalmente en los ganglios linfáticos. Con la aprobación en 2018, los datos sobre la supervivencia o el riesgo de muerte fueron limitados y la FDA tuvo que hacer un seguimiento más prolongado del ensayo clínico para obtener más información. El Copiktra actúa interrumpiendo señales clave que hacen que las células cancerosas se multipliquen, lo cual puede ayudar a reducir o detener el crecimiento de ciertos tipos de cáncer. El Copiktra pertenece a una clase de medicamentos denominados inhibidores del fosfatidilinositol 3 quinasa y viene en presentación de cápsula para ingerir.

Los pacientes deben hablar con su profesional de la salud acerca de los riesgos y los beneficios que plantea recibir el Copiktra para usted. Aborde cualquier pregunta o inquietud que pudiera tener, incluso sobre posibles tratamientos alternativos.

Los profesionales de la salud deben tener en cuenta los riesgos y los beneficios de continuar administrando el Copiktra dentro del

marco de otros tratamientos disponibles. Advierta a los pacientes que reciben Copiktra del posible aumento del riesgo de muerte y de sufrir efectos adversos graves.

Para evaluar la seguridad a largo plazo del Copiktra, exigimos a su fabricante, Secura Bio, que presentara los resultados finales de supervivencia a 5 años del ensayo clínico aleatorio abierto de fase 3, denominado ensayo DUO. Se realizó en 319 pacientes con LLC o LLCP que recibieron una terapia previa que no funcionó o dejó de funcionar. Estos resultados finales mostraron un posible aumento del riesgo de muerte con el uso del Copiktra, en comparación con el anticuerpo monoclonal ofatumumab. Las tasas de efectos secundarios graves, modificaciones a las dosis y muertes resultantes de estos efectos adversos también fueron mayores entre los pacientes que recibieron el Copiktra. Los efectos secundarios graves incluyeron infecciones, diarrea, inflamación del intestino y los pulmones, reacciones cutáneas, y niveles elevados de enzimas hepáticas en la sangre. Estas determinaciones de seguridad fueron similares para otros medicamentos de la misma clase de los inhibidores de la fosfatidilinositol 3 quinasa que se debatieron en una reunión de la comisión consultiva de expertos ajenos a la FDA en abril de 2022.

Flecainida: ¿paros cardíacos y muertes?

Rev Prescrire 2022; 31 (234): 46-47

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2022; 25(3)

Tags: antiarrítmicos, CAST, amiodarona, sotalol, dronedarona, disopiramida, taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica.

- Un estudio de 2021, que utilizó la base de datos de farmacovigilancia de la OMS, reveló una proporción mayor de informes de muertes después del uso de *flecainida* que después del uso de otros antiarrítmicos. Esta observación concuerda con el exceso de mortalidad que se demostró el ensayo clínico CAST a finales de la década de 1980.
- Desde entonces, ha habido poco o ningún progreso en la evaluación clínica comparativa de la *flecainida* por vía oral, y persisten muchas incógnitas preocupantes. Su uso en pacientes sin trastornos del ritmo cardíaco potencialmente mortales se acepta cada vez menos.

La *flecainida* se comercializó por primera vez en la década de 1980 como antiarrítmico, en base a un criterio electrocardiográfico, aunque, en términos de mortalidad, no había demostrado aportar ningún beneficio [1,2].

A finales de la década de 1980, se interrumpió un ensayo clínico (CAST) de doble ciego, aleatorizado y controlado por placebo, en pacientes asintomáticos que sufrían arritmias ventriculares después de un infarto del miocardio, por haberse detectado un aumento de eventos adversos en el grupo de *flecainida*: en este grupo se informaron 18 muertes de causa cardíaca o paros cardíacos con reanimación (5,6%), frente a 7 (1,9%) en el grupo placebo [1,3]. La *flecainida* todavía tiene permiso de comercialización, pero tiene varias contraindicaciones (en

especial, los antecedentes de infarto del miocardio) y precauciones de uso [4].

Más muertes atribuidas a la flecainida que a otros antiarrítmicos. Los equipos del Centro Regional de Farmacovigilancia y el Laboratorio de Biometría y Biología Evolutiva de Lyon, Francia, estudiaron las muertes y los paros cardíacos atribuidos a la *flecainida*, utilizando los datos registrados en la base de datos de farmacovigilancia de la OMS hasta el 20 de enero de 2020 [5]. Este estudio comparó la proporción de informes de muertes y paros cardíacos en el conjunto de efectos adversos atribuidos a la *flecainida* con la proporción que se observó con cada uno de los siguientes medicamentos antiarrítmicos: *amiodarona*, *sotalol*, *dronedarona* y *disopiramida*.

Esta comparación reveló que la proporción de informes de muertes fue aproximadamente de 1,5 a 3,5 veces superior con *flecainida* que con cualquiera de los demás antiarrítmicos (resultados estadísticamente significativos) (a).

El análisis también demostró que la proporción de informes de paros cardíacos fue mayor con cada uno de los cinco antiarrítmicos que con todos los demás medicamentos en la base de datos (la *flecainida* fue el medicamento implicado con mayor frecuencia).

Un cálculo en Francia. Durante 2019, los autores que formaban parte de estos equipos quisieron calcular el número de muertes vinculadas al uso de *flecainida* en Francia. Para esto, se valieron de los datos de prescripción de *flecainida* en 2017 y de una estimación del riesgo de muerte que se observó en los grupos

control de los ensayos clínicos que se realizaron con pacientes a los que se administraban antiarrítmicos o anticoagulantes para mantener el ritmo sinusal después de la cardioversión de la fibrilación auricular. Para estimar el número de muertes causadas por la *flecainida*, los autores pusieron a prueba varias hipótesis sobre el riesgo relativo de muerte, que iba de 1,05 a 2 por año. Estimaron que el exceso de mortalidad que se podía atribuir directamente a *flecainida* en Francia fue de entre 400 y 16.000 por año [6].

La *flecainida* aún se prescribe con frecuencia, sin cambios aparentes a pesar de estos datos preocupantes. Según el seguro médico nacional francés, en 2020 se solicitó el reembolso de 4.123.000 cajas de *flecainida* de administración por vía oral 4.123.000 en 2020, comparado con 4.187.000 en 2017 (una reducción de solo un 1,5%) [7].

En vista de estos riesgos, ¿qué tan eficaz es? En septiembre de 2020, el Comité de Transparencia de la Autoridad de Salud de Francia (HAS) publicó un informe que evaluó a los medicamentos antiarrítmicos de administración oral, incluyendo a la *flecainida*, basándose en una revisión bibliográfica sistemática y en la información provista por las empresas en cuestión en respuesta a las solicitudes [8].

Básicamente, parece que cuando hay trastornos ventriculares el único beneficio potencial de la *flecainida* por vía oral se observa en algunos casos de taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (una enfermedad genética rara con un riesgo alto de muerte súbita), cuando se considera que un betabloqueante o un desfibrilador automático no son opciones eficaces o satisfactorias [9]. Las evaluaciones clínicas en este contexto se basan en estudios y ensayos clínicos que incluyeron a pocos pacientes.

Según la HAS, en las taquicardias supraventriculares, teniendo en cuenta los datos obtenidos y los resultados de las ablaciones con catéter, la *flecainida* por vía oral tiene una participación secundaria en algunos casos de taquicardia auricular focal y taquicardia auriculoventricular por reentrada con una vía accesoria, al igual que sucede con otros antiarrítmicos de administración oral [8]. No tiene ningún uso en el tratamiento de la taquicardia auriculoventricular nodal (síndrome de Bouveret).

Para mantener el ritmo sinusal después de la cardioversión de la fibrilación auricular, una revisión sistemática con metaanálisis realizada por un grupo Cochrane identificó cuatro ensayos clínicos comparativos que evaluaron la *flecainida* por vía oral frente a un placebo o a ningún tratamiento, y que incluyeron a un total de 511 pacientes [10]. Los resultados se basan principalmente en lo observado a corto plazo (seis meses) en un ensayo clínico con 362 pacientes, y únicamente en los datos electrocardiográficos [11]. No se informaron muertes. La *flecainida* por vía oral, administrada durante cuatro semanas en un grupo y durante seis meses en el otro, redujo el riesgo de fibrilación auricular persistente, pero se observó un aumento del riesgo de padecer otras arritmias en los grupos de *flecainida*: una resucitación por paro cardíaco, seis casos de síncope, dos casos de taquicardia ventricular grave (también un accidente isquémico transitorio y cinco accidentes cerebrovasculares). En el grupo placebo no se registró ninguno de estos eventos. En general, además de hemorragias graves, los efectos adversos graves fueron

más frecuentes en los grupos de *flecainida*: se informaron en 3,5% de los pacientes, frente a 1,2% en el grupo placebo [11].

En la práctica, la señal de seguridad detectada en la base de datos de la OMS y los resultados del ensayo clínico CAST demuestran que la *flecainida* expone a los pacientes a un riesgo de arritmias cardíacas mortales. También conlleva un riesgo de sufrir otros efectos adversos, además de los trastornos cardíacos, como trastornos neuropsiquiátricos (mareos, temblor y neuropatías), trastornos visuales y enfermedad pulmonar intersticial [2].

Aproximadamente 30 años después del ensayo clínico CAST, la evaluación clínica comparativa de la *flecainida* casi no ha avanzado, y persisten incógnitas preocupantes. Cada vez se acepta menos el uso de la *flecainida* en pacientes sin trastornos del ritmo cardíaco que pongan en riesgo su vida. En las pocas situaciones en las que *flecainida* pudiera tener alguna utilidad, se necesitan ensayos clínicos comparativos sólidos para establecer si su eficacia justifica el riesgo que conlleva.

En el caso de los pacientes que estén expuestos a *flecainida* a pesar de sus riesgos, es muy importante controlar periódicamente la ausencia de otros factores de riesgo para padecer arritmias graves, como hipopotasemia o disfunción ventricular izquierda [1].

a- Para el estudio basado en la base de datos de farmacovigilancia de la OMS, los resultados se obtuvieron siguiendo un método de cálculo llamado análisis de desproporcionalidad; el Centro de Farmacovigilancia de la OMS publicó los detalles en línea en www.who-umc.org/vigibase/vigilyze/analyticsin-vigilyze (ref 5).

Selección de referencias de la búsqueda bibliográfica de Prescrire

1. Prescrire Rédaction "Flécaïnide oral LP (Flécaïne LP)". L'évaluation n'a pas progressé" *Rev Prescrire* 2006; **26** (269): 96.
2. Prescrire Rédaction "Flécaïnide" Interactions Médicamenteuses Prescrire 2022.
3. Echt DS et al. "Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial" *N Engl J Med* 1991; **324** (12): 781-788.
4. ANSM "RCP-Flécaïne L.P. 150 mg, gélule à libération prolongée" 24 June 2020: 8 pages.
5. Grenet G et al. "Risk of death and cardiac arrest with flecaïnide, an observational retrospective pharmacovigilance study" *Fundam Clin Pharmacol* 2021; **35** (suppl. 1): 128-129 (abstract PS-080: full version 1 page).
6. Gueyffier F et al. "Will flecainide help us to forget Mediator?" *Fundam Clin Pharmacol* 2019; **33** (suppl. S1): 128-129 (abstract PS2-016: full version 33 pages).
7. Cnamts "Médicaments remboursés par l'ensemble des régimes de l'assurance maladie au cours de l'an née 2017" *Médec'AM*, October 2019 + "Médicaments remboursés par l'ensemble des régimes de l'assurance maladie au cours de l'année 2020" March 2021. www.ameli.fr accessed 20 July 2021.
8. HAS - Commission de la transparence "Avis Flécaïnide" 16 September 2020 + "Rapport d'évaluation des médicaments antiarythmiques oraux" 20 January 2020: 134 pages.
9. Buxton A et al. "Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia" UpToDate. www.uptodate.com accessed 7 September 2021: 21 pages.
10. Valembois L et al. "Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation". In: "The Cochrane Library" John Wiley and Sons, Chichester 2019; issue 9: 199 pages.

11. Kirchhof P et al. "Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (Flec-SL): a

prospective, randomised, open-label, blinded endpoint assessment trial" *Lancet* 2012; **380** (9838): 238-246.

Uso prolongado de inhibidores de la bomba de protones y riesgo de diabetes tipo 2: resultados de un gran estudio anidado de casos y controles basado en la población (*Prolonged Use of Proton Pump Inhibitors and Risk of Type 2 Diabetes: Results From a Large Population-Based Nested Case-Control Study*)

Ciardullo S, Rea F, Savaré L, et al.

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2022; 107 (7): e2671–e2679,

<https://doi.org/10.1210/clinem/dgac231>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2022; 25(3)

Tags: omeprazol, lansoprazol, esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol, dexlansoprazol, ilaprazol, dexpanoprazol

Resumen

Contexto

Todavía se debate si el uso prolongado de inhibidores de la bomba de protones (IBP) puede afectar el metabolismo.

Objetivo

Investigar la relación entre el uso prolongado de IBP y el riesgo de desarrollar diabetes.

Métodos

Realizamos un estudio de casos y controles anidado en una cohorte de 777.420 pacientes que recibieron tratamiento con IBP entre 2010 y 2015 en Lombardía, Italia. Un total de 50.535 personas que en 2020 habían sido diagnosticadas con diabetes fueron emparejadas con un número igual de controles seleccionados al azar entre los miembros de la cohorte con las mismas características de edad, sexo y estado clínico. La exposición al tratamiento con IBP se evaluó en los pares de casos y controles en función del tiempo de la terapia. Se utilizó un modelo de regresión logística condicional para estimar el cociente

de probabilidades (odds ratio) y los IC del 95% para la asociación exposición-resultado, tras ajustar varias covariables. Se realizaron análisis de sensibilidad para evaluar la solidez de nuestros resultados.

Resultados

En comparación con los pacientes que usaron IBP durante < 8 semanas, se observaron probabilidades más altas de ser diagnosticado con diabetes del 19% (IC del 95%, 15-24), 43% (38-49) y 56% (49-64) entre los que usaron IBP entre 8 semanas y 6 meses, 6 meses y 2 años, y > 2 años, respectivamente. Los resultados fueron consistentes cuando se estratificaron los análisis en función de la edad, el sexo y el perfil clínico, encontrándose mayores cocientes de probabilidad entre los pacientes más jóvenes y en los de mayor complejidad clínica. Los análisis de sensibilidad revelaron que la asociación era consistente y robusta.

Conclusiones

El uso regular y prolongado de IBP se asocia a un mayor riesgo de diabetes. Por lo tanto, los médicos deberían evitar la prescripción innecesaria de esta clase de fármacos, especialmente para su uso a largo plazo.

Eventos adversos asociados a inhibidores de la JAK en 126.815 informes de la base de datos de farmacovigilancia de la OMS.

(*Adverse events associated with JAK inhibitors in 126,815 reports from the WHO pharmacovigilance database*).

Hoisnard L, Lebrun-Vignes B, Maury S. et al.

Sci Rep 2022;12, 7140.

<https://doi.org/10.1038/s41598-022-10777-w>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2022; 25(3)

Tags: ruxolitinib, tofacitinib, baricitinib, herpes, gripe, embolia, trombosis, neoplasias de piel, neoplasia cutánea, perforación gastrointestinal

El número de inhibidores de la Janus quinasa (JAK) aprobados para tratar las neoplasias hematopoyéticas crónicas y las enfermedades inflamatorias/autoinmunes ha ido en aumento. Nuestro objetivo es evaluar la seguridad de los tres primeros inhibidores de la JAK que fueron aprobados: ruxolitinib, tofacitinib y baricitinib.

En este estudio observacional retrospectivo, se extrajeron los datos de farmacovigilancia de la base de datos de la Organización Mundial de la Salud. Los acontecimientos adversos se clasificaron según la jerarquía del Diccionario Médico para Actividades Reguladoras. Se incluyeron todos los informes de seguridad de casos individuales [ICSR] con el medicamento sospechoso (ruxolitinib, tofacitinib o baricitinib) que estaban disponibles el 28 de febrero de 2021. Se realizó un análisis de

desproporcionalidad y se estimó el componente de información (CI), que es una medida de la fuerza de la dependencia cuantitativa entre un medicamento específico y una reacción adversa a medicamentos específica. Los eventos adversos se consideraron como señal significativa si el extremo inferior del intervalo de credibilidad del 95% del CI (CI025) era positivo.

Se identificaron 126.815 IC que implicaban a los inhibidores de la JAK. Ruxolitinib, tofacitinib y baricitinib se asociaron con acontecimientos adversos infecciosos (IC025 1,7, especialmente con trastornos infecciosos virales [herpes y gripe], fúngicos y micobacterianos); trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo (IC025 1,1); embolia y trombosis (IC025 0,4); y neoplasias (IC025 0,8, especialmente neoplasias cutáneas malignas). Tofacitinib se asoció con eventos de perforación gastrointestinal (IC025 1,5). No se encontró un aumento significativo en la notificación de eventos cardiovasculares graves.

En la base de datos internacional de farmacovigilancia se identificó una asociación significativa entre los acontecimientos adversos y ruxolitinib, tofacitinib y baricitinib.

Puede leer el artículo completo en inglés en el enlace que aparece en el encabezado

Inmunoestimulantes inhibidores de los puntos de control inmunitarios: necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson

Rev Prescrire 2022; 31 (234): 47

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2022; 25(3)

Tags: nivolumab, pembrolizumab y cemiplimab, atezolizumab, avelumab, durvalumab, ipilimumab, tremelimumab, necrólisis epidérmica, Stevens-Johnson

En 2021, un equipo de China publicó una revisión sistemática con metaanálisis que evaluó el riesgo de necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson relacionado con inmunoestimulantes inhibidores de los puntos de control inmunitarios que se usan para tratar muchos cánceres. Esta revisión incluyó 20 ensayos clínicos aleatorizados (publicados o sin publicar) que se realizaron con pacientes que padecían diferentes tipos de cáncer. Los medicamentos estudiados fueron: inmunoestimulantes anti-PD-1 dirigidos al receptor PD-1 (muerte programada tipo 1) — *nivolumab*, *pembrolizumab* y *cemiplimab*—; inmunoestimulantes anti-PD-L1 dirigidos al ligando del receptor PD-1 — *atezolizumab*, *avelumab* y *durvalumab*—; e inmunoestimulantes dirigidos al antígeno CTLA-4 — *ipilimumab* and *tremelimumab*—. La duración del seguimiento en estos ensayos clínicos fue de entre 9 meses y 5 años [1,2].

La necrólisis epidérmica tóxica o síndrome de Stevens-Johnson ocurrió en 22 de los 6.638 pacientes que recibieron uno de estos inmunoestimulantes, frente a 2 de los 4.959 controles que no habían sido expuestos a estos medicamentos, es decir, un riesgo relativo estimado de 4,3 con un intervalo de confianza de 95% (IC95) de 1,9 a 9,9. Este incremento del riesgo fue de igual magnitud con los diferentes inhibidores de los puntos de control (la comparación se basó tanto en los datos publicados como en los no publicados).

Los autores también analizaron 411 informes de necrólisis epidérmica tóxica o síndrome de Stevens-Johnson atribuidos a un inhibidor de los puntos de control inmunitarios que se recabaron en la base de datos de farmacovigilancia de EE UU entre 2011 y 2020. 50% de los casos ocurrieron durante los primeros 25 días de la exposición y, en aproximadamente 80% de los casos, dentro de los primeros 2 meses de exposición. La mortalidad en los pacientes con el síndrome de Stevens-Johnson fue de 20%, y en los pacientes con necrólisis epidérmica tóxica fue de 61% [2].

En la práctica, cuando ocurren estos efectos adversos graves, el factor principal que determina el pronóstico es la interrupción rápida del medicamento responsable. Se debería advertir a los pacientes tratados con un inhibidor de los puntos de control inmunitarios sobre las señales que apuntan al comienzo de la necrólisis epidérmica tóxica o el síndrome de Stevens-Johnson, que debería llevarlos a buscar atención médica sin demora, sobre todo durante los primeros dos meses del tratamiento. Las señales son: sensación de ardor en los ojos, dolor de garganta y dolor en la boca o la vagina [3].

Referencias

1. Prescrire Rédaction “Anti-PCD-1 et anti-PCD-L1: nivolumab, etc.” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2021.
2. Zhu J et al. “Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in patients treated with immune checkpoint inhibitors: A safety analysis of clinical trials and FDA pharmacovigilance database” *EClinicalMedicine* 2021; 37: 10 pages.
3. Prescrire Rédaction “Fiche E3c. Syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson médicamenteux” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2022.

Isotretinoína: trastornos del desarrollo neuropsiquiátrico, sin malformaciones visibles al nacer

Rev Prescrire 2022; 31 (236): 104

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2022; 25(3)

Tags: acné, retinoide, vitamina A, desarrollo motor, desarrollo cognitivo, tazaroteno, neuropsicomotor, ácido valproico, dietilestilbestrol

- A finales de 2020, la Agencia Nacional de Seguridad de Medicamentos y de Productos para la Salud de Francia (ANSM) publicó un informe que analizaba las observaciones de trastornos del desarrollo neuropsiquiátrico en niños expuestos a *isotretinoína* durante el primer trimestre del embarazo, que no habían presentado malformaciones físicas al nacer.
- Estas pocas observaciones sirven de advertencia: la ausencia de malformaciones físicas al nacer, después de la exposición durante la primera etapa del embarazo, no excluye la posibilidad de que tengan consecuencias perjudiciales para el

posterior desarrollo del niño, como ya se ha observado con el alcohol y el ácido valproico.

La *isotretinoína* — ya sea de uso tópico o de administración oral — se ha utilizado durante muchos años para tratar el acné. Es un retinoide, un derivado de la vitamina A, y es una sustancia muy teratogénica. Un cuarto de los niños expuestos a la *isotretinoína* de administración oral en el útero desarrolla un síndrome de malformaciones múltiples, en especial con una combinación de anomalías craneofaciales, cardíacas y del sistema nervioso central [1-3]. A pesar del conjunto de medidas diseñadas para prevenir el embarazo, en Francia, las mujeres embarazadas se siguen exponiendo a este medicamento con conocidos efectos teratogénicos [1].

En 1992, *Prescrire* ya había llamado la atención sobre un estudio que informaba discapacidades intelectuales en niños de 14 años que habían sido expuestos a *isotretinoína* durante el primer trimestre del embarazo; varios de ellos no tenían malformaciones [4]. Desde 2010, en EE UU, el resumen de las características del producto (RCP) para las especialidades farmacéuticas que contienen *isotretinoína* han mencionado casos de coeficiente intelectual bajo, con o sin otras anomalías, en niños expuestos en el útero a este medicamento [5]. Parece posible establecer una relación causal, dada la acción teratogénica de la *isotretinoína* sobre el sistema nervioso central. Sin embargo, en Francia, a finales de mayo de 2021, este riesgo no se menciona en el RCP ni en los prospectos de las especialidades farmacéuticas que se basan en *isotretinoína* [6].

A comienzos de 2021, la ANSM publicó una alerta y divulgó una evaluación con observaciones de trastornos del desarrollo neuropsiquiátrico en niños que habían sido expuestos a *isotretinoína* en el útero, pero que no tenían malformaciones visibles al nacer [1,7].

Retraso en el desarrollo motor y cognitivo, a veces sin malformaciones visibles. En Europa, se informaron seis observaciones de trastornos del desarrollo neuropsicomotor en niños que habían sido expuestos a *isotretinoína* durante el primer trimestre del embarazo, pero que no tenían ninguna malformación visible al momento del nacimiento [1].

A principios de 2020, un centro regional de farmacovigilancia francés recibió un informe de un niño nacido a término tras haber sido expuesto a *isotretinoína*, que la madre había tomado por vía oral durante las primeras seis semanas del embarazo. Las ecografías de rutina que se realizaron durante el embarazo no detectaron anomalías, ni tampoco al nacer. A los 16 meses, el niño evidenciaba un retraso del desarrollo psicomotor y síndrome de la vía piramidal, que afectaba ambas piernas. Exámenes físicos adicionales no revelaron ninguna malformación.

En otros lugares de Europa, se han estudiado cinco casos de niños con trastornos del desarrollo neuropsicológico sin malformaciones físicas. Un niño había sido expuesto a *isotretinoína* durante las primeras seis semanas del embarazo, y otros tres fueron expuestos durante los primeros dos meses del embarazo (en un caso, hasta el quinto mes de embarazo).

Los autores también mencionaron un caso de discapacidad intelectual en un niño de tres años, cuya madre había tomado *acitretina* —un retinoide con una semivida larga— hasta los cinco meses anteriores a la concepción. En otro caso, la madre había tomado *isotretinoína* durante los tres meses previos al embarazo, seguido de *tazaroteno* tópico (otro retinoide) durante el primer mes de embarazo.

Cuatro niños nacieron sin ninguna malformación física visible y, más tarde, se observaron retrasos del desarrollo motor y cognitivo, solos o en combinación. Un niño, al nacer, tuvo dificultades para amamantar, y subsecuentemente, en una exploración física a los ocho meses, se evidenciaron trastornos de la función motora (dificultad para mantenerse sentado) y de la comprensión. Se detectó que otros dos niños eran hipotónicos a los cuatro y siete meses de edad. Otros estudios demostraron

que estos niños tenían trastornos cerebelosos —que no se habían detectado antes del nacimiento— acompañados de un conjunto de diferentes anomalías cerebrales [1]. Sin embargo, uno de estos niños tenía una dismorfogénesis facial leve y se demostró que padecía anomalías que afectaban el mesencéfalo, el cuerpo caloso y el espacio subaracnoideo pericerebral. Se diagnosticó a un niño de tres años con una discapacidad intelectual.

Los primeros casos informados a comienzos de la década de 1990. Se han publicado informes de niños con trastornos del desarrollo sin malformaciones detectadas al nacer desde comienzos de la década de 1990 [4]. En ese momento, la evaluación de 30 niños de 5 años expuestos a *isotretinoína* por vía oral al comienzo del embarazo (hasta el día 60) había demostrado que aproximadamente la mitad tenía discapacidades intelectuales, aunque 6 de ellos no tenían ninguna malformación [1]. Estos descubrimientos concuerdan con las observaciones de trastornos motores y reflejo condicionado anormal (que se relaciona con la función del cerebelo) en animales, en los que no se detectaron malformaciones [8].

Dada la excepcionalidad de los estudios sobre este tema y lo que ya se sabe sobre el medicamento, el análisis del Centro de Referencia francés para Agentes Teratogénos (CRAT) parece temerario. A finales de 2021, el CRAT recomendó que “en los niños sin malformaciones de madres expuestas a *isotretinoína* por vía oral durante el primer trimestre del embarazo, aún no se ha establecido un efecto en el desarrollo neurológico” [9].

Alcohol y ácido valproico: trastornos del desarrollo neurológico incluso en ausencia de malformaciones. Cuando se consume alcohol y *ácido valproico* durante el embarazo, se expone al feto al riesgo de malformaciones craneofaciales y de discapacidades intelectuales. En algunos de los niños expuestos, incluso entre los que no se detectaron malformaciones al momento del nacimiento, a veces se detectan trastornos neuropsicológicos y del aprendizaje en etapas posteriores, que pueden coincidir con el comienzo de la escolaridad, además de las dificultades sociales [3,10-12].

El *ácido valproico* también conlleva un riesgo de padecer trastornos del espectro autista, retraso del desarrollo psicomotor y del habla, y dificultades de adaptación conductual. Estos trastornos no siempre se acompañan de malformaciones craneofaciales o del sistema nervioso central [3,11,12].

En la práctica, se debe ver más allá de lo obvio. Estos pocos casos llaman la atención al hecho de que la ausencia de malformaciones visibles al momento del nacimiento no garantiza que no haya efectos nocivos para el futuro desarrollo del niño. Por ejemplo, ahora se sabe que la exposición a *dietilestilbestrol* (DES) en el útero tiene consecuencias graves durante la vida adulta, a pesar de la ausencia de malformaciones al nacer [13].

Aunque el informe de la ANSM se centra en la *isotretinoína* por vía oral, es recomendable tomar las mismas precauciones con la de uso tópico. En Francia, a mediados de 2021, el RCP de especialidades farmacéuticas con *isotretinoína* para uso tópico tiene el recordatorio adecuado: “generalmente, se considera que los retinoides de uso tópico conllevan una exposición sistémica

leve”, pero hay “factores individuales (como lesiones en la piel o el uso excesivo) pueden incrementar la exposición sistémica”. Por lo tanto, este medicamento “de uso tópico está contraindicado (ver sección 4.3) en mujeres embarazadas o que están planificando un embarazo” y, en la práctica, “si una paciente embarazada está utilizando este medicamento, o si una paciente que está siendo tratada con este medicamento queda embarazada, se debe detener el tratamiento” [6].

Revisión de la literatura hasta 30 de septiembre de 2021

1. ANSM “Isotrétinoïne pendant la grossesse: risque neurodéveloppemental en l’absence de malformations à la naissance” December 2020: 23 pages.
2. Prescrire Rédaction “Rétinoïdes et vitamine A: tératogènes” *Rev Prescrire* 2013; **33** (358): 571.
3. “Reprotox”. reprotox.org accessed 4 March 2021.
4. Prescrire Editorial Staff “Teratogenic risk of oral retinoids” *Prescrire Int* 1993; **2** (7): 136-139.
5. US FDA “FPI-Accutane” January 2010: 42 pages.

6. ANSM “RCP + notice-Contracne 40 mg” 3 March 2021 + “RCP + notice Isotrétinoïne Acnetrait” 12 March 2020 + “RCP + notice-Procuta 10 mg” 15 April 2020 + “RCP + notice-Curaacne” 15 April 2020 + “RCP + notice-Roaccutane 0,05 pour cent, gel pour application locale” 13 June 2018: 97 pages.
7. ANSM “Traitement contre l’acné sévère avec isotrétinoïne orale: l’ANSM informe d’un risque potentiel de troubles neurodéveloppementaux en cas d’exposition pendant la grossesse” 16 March 2021: 2 pages.
8. Adams J “The neurobehavioral teratology of retinoids: a 50-year history” *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010; **88** (10): 895-905.
9. Centre de référence sur les agents tératogènes “Isotrétinoïne” (updated 21 January 2020). www.lecrat.fr: 2 pages.
10. Prescrire Rédaction “Syndrome d’alcoolisation fœtale: des données françaises” *Rev Prescrire* 2020; **40** (440): 433-434.
11. ANSM “Risque de troubles neurodéveloppementaux précoces (avant l’âge de 6 ans) associé à l’exposition in utero à l’acide valproïque et aux autres traitements de l’épilepsie en France. Étude de cohorte à partir des données du SNDS” June 2018: 110 pages.

Triptanos durante el embarazo: más señales de seguridad (continuación)

Rev Prescrire 2022; 31 (236); 105

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2022; 25(3)

Tags: triptano, AINE, aborto, problemas de crecimiento, zolmitriptán, eletriptán, almotriptán, naratriptán, sumatriptán, rizatriptán, frovatriptán

- Un estudio en una cohorte de aproximadamente 800 mujeres embarazadas expuestas a un triptano, principalmente durante el primer trimestre del embarazo, descubrió que el riesgo de que el embarazo no culminara en un nacido vivo fue casi 30% superior en este grupo que entre las mujeres que no se habían expuesto al mismo.

Los triptanos son vasoconstrictores, y se usan principalmente para aliviar las crisis de migraña. A finales de 2019, un centro regional de farmacovigilancia de Francia advirtió sobre los riesgos de la exposición al triptano en el útero, basándose en informes de abortos, muertes fetales y restricciones del crecimiento [1].

Un resumen de una conferencia y un poster que se publicaron en 2021 informaron los resultados preliminares de un estudio que utilizó los datos de aproximadamente 800 mujeres embarazadas que habían solicitado un reembolso por al menos una prescripción de un triptano [2,3].

Mayor riesgo de que el embarazo no culmine con un nacido vivo. Este equipo realizó un estudio de cohorte utilizando una base de datos francesa llamada Efemeris, que recopila los datos anonimizados de reembolso de los medicamentos que se prescriben a mujeres embarazadas y los datos sobre sus efectos en los embarazos [2,3]. Entre 2004 y 2017 se registraron aproximadamente 13.600 resultados en esta base de datos, que combina datos maternos y los efectos en los embarazos [2]. Los autores estudiaron los resultados de 802 mujeres embarazadas (el promedio de edad fue de 32 años) que habían solicitado el reembolso de al menos una prescripción de un triptano, generalmente (en casi el 80% de los casos) durante el primer trimestre del embarazo.

Los triptanos prescritos fueron cambiando a lo largo de los años: a mediados de la década de 2000, predominaron *zolmitriptán*, *eletriptán*, *almotriptán* y *naratriptán* y, 10 años después el *sumatriptán*, *zolmitriptán* y *eletriptán*, mientras que *rizatriptán* y *frovatriptán* se prescribieron con relativamente poca frecuencia [2].

El riesgo de que el embarazo no culminara en un nacido vivo fue mayor en el grupo de 802 mujeres embarazadas expuestas a un triptano (con 817 fetos expuestos) que en el grupo que no fue expuesto: aproximadamente el 10,6%, frente al 4,9%, con una razón de probabilidades (OR) de aproximadamente 1,3 (intervalo de confianza de 95% (IC95) 1,1-1,7), después de ajustar por factores de confusión [2].

Los autores también analizaron este riesgo dependiendo de si se había utilizado un antiinflamatorio no esteroideo (AINE), ya que se suelen utilizar para tratar episodios agudos de migraña, y se sabe que también pueden aumentar la incidencia de aborto espontáneo, trastornos y muertes fetales. El riesgo de que el embarazo no culminara en un nacido vivo fue aproximadamente 4,5 veces mayor cuando se utilizó un triptano con un AINE que en las mujeres que no fueron expuestas a un triptano o a un AINE (OR 4,6; IC95 3,4-6,3). Para establecer una comparación, este riesgo fue aproximadamente 3,7 veces mayor (IC95 3,4-3,9) para las mujeres expuestas a un AINE pero no a un triptano, en comparación con las que no estuvieron expuestas a un AINE.

La solidez de estos datos está limitada por la falta de información respecto a factores como el tabaquismo, el peso materno o las dosis de triptanos o de AINEs que se utilizaron [2].

En la práctica, precaución. A pesar de la falta de solidez de estos datos, constituyen una señal de seguridad que justifica tomar precauciones. Dado que los triptanos son vasoconstrictores, existe la posibilidad de que reduzcan el suministro sanguíneo uterino y fetal, lo que conlleva riesgos como la pérdida fetal.

Además de los casos de muerte fetal y restricciones al crecimiento fetal que se describen en este estudio, ya se sabía que el uso de triptanos se relaciona con el infarto placentario y la hipertensión materna. También se han informado casos de atonía uterina y hemorragia posparto vinculados al uso de triptanos [1,4,5].

Al igual que en 2019, el Centro de Referencia francés para Agentes Teratogénos (CRAT) opinó a principios de 2021 que “se ha publicado una buena cantidad de datos de mujeres expuestas a *sumatriptán* durante el embarazo, y son alentadores”, una postura cada vez más dispar con las señales de seguridad que se informaron [1,6]. Sucede lo mismo con la postura del CRAT respecto a *rizatriptán* y *zolmitriptán* [6].

En la práctica, como precaución, es mejor evitar los triptanos durante todo el embarazo, excepto en las pocas situaciones en las que ningún analgésico aceptable provea alivio del dolor de las migrañas graves. En estas situaciones, la decisión de usar o no un

triptano en la dosis mínima eficaz debería considerarse con la paciente, ponderando cuidadosamente las ventajas y desventajas.

Selección de referencias de la búsqueda bibliográfica de Prescrire

1. Prescrire Editorial Staff “Triptans and pregnancy: fetal deaths, intrauterine growth retardation” *Prescrire Int* 2021; **30** (228): 182-185.
2. Hurault-Delarue C et al. “Risk of pregnancy loss after in utero exposure to triptans: a study in EFEMERIS data base” *Fundam Clin Pharmacol* 2021; **35** (suppl. 1): 37 (abstract CO-041: full version 14 pages).
3. Efemeris. www.efemeris.fr accessed 19 August 2021: 4 pages.
4. Prescrire Rédaction “Triptans” Interactions Médicamenteuses *Prescrire* 2022.
5. Prescrire Editorial Staff “Migraine and pregnancy. Choice of treatment” *Prescrire Int* 2014; **23** (153): 243-245.
6. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes “Sumatriptan (updated 26 March 2021)” + “rizatriptan (updated 26 March 2021)” + “zolmitriptan (updated 26 March 2021)”. www.lecrat.fr: 1 page.

Interacciones medicamentosas importantes con los bloqueantes del receptor de angiotensina (*Important Drug Interactions for Angiotensin Receptor Blockers*)

Worst Pills, Best Pills Newsletter artículo marzo 2022

Traducido por Alejandro Catanzariti, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2022; 25(3)

Tags: azilsartan, candesartan, irbesartán, losartan, olmesartan, telmisartán, valsartán, antagonistas de los receptores de la angiotensina, aliskiren, amiloride, benazepril, captopril, celecoxib, diclofenac, enalapril, eplerenona, fenoprofeno, fosinopril, ibuprofeno, indometacina, Ketoprofeno, lisinopril, litio, meloxicam, moexipril, naproxeno, perindopril, piroxicam, quinapril, ramipril, espironolactona, sulindac, trandolapril, triamtereno, trimetoprima-sulfametoxazol

Los pacientes que toman cualquiera de los antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARAs) ampliamente recetados (véase el cuadro 1) deben saber que tienen interacciones

clínicamente importantes con muchos otros medicamentos de uso frecuente, tanto de venta bajo receta como de venta libre.

Los ARAs son una gran clase de fármacos aprobados por la FDA para tratar la hipertensión (presión arterial alta). Algunos ARAs también han sido aprobados para tratar una o más de las siguientes indicaciones: la insuficiencia cardíaca, otros tipos de enfermedades cardiovasculares y la enfermedad renal diabética. El primer fármaco de este tipo, el losartán (COZAAR, HYZAAR), fue aprobado por la FDA en 1995.

Cuadro 1: Lista de bloqueantes del receptor de angiotensina aprobados por la FDA*

Nombre genérico	Nombre comercial(s)†	Usos aprobados
azilsartan	Edarbi	Hipertensión
candesartan	Atacand	Hipertensión, insuficiencia cardíaca
irbesartán	Avapro	Hipertensión, enfermedad renal diabética
losartan	Cozaar	Hipertensión, enfermedad renal diabética
olmesartan	Benicar	Hipertensión
telmisartán	Micardis	Hipertensión, reducción del riesgo cardiovascular
valsartán	Diovan	Hipertensión, insuficiencia cardíaca post ataque cardíaco

*Todos son designados como *Uso Limitado por Worst Pills, Best Pills News*, excepto olmesartán, que se ha designado como *No Usar*.

†Se han excluido las marcas de productos combinados.

La lista de fármacos que pueden interactuar con los ARAs y provocar daños potenciales incluye, entre otros, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), los

denominados diuréticos ahorradores de potasio y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (véanse ejemplos en el cuadro 2) [1, 2].

Cuadro 2: Ejemplos de fármacos orales que tienen interacciones clínicamente relevantes con los bloqueadores de los receptores de la angiotensina

Nombre Genérico	Nombre Comercial(s)†	Grupo terapéutico
aliskiren*	Tekturna	Antihipertensivo
amiloride	Midamor	Diurético, ahorrador de potasio
benazepril*	Lotensin	IECA
captopril*	solo genérico	IECA
celecoxib**	Celebrex	antiinflamatorio no esteroideo
diclofenac**	Cambia, Cataflam, Zipsor, Zorvolex	antiinflamatorio no esteroideo
enalapril*	Epaned, Vasotec	IECA
eplerenona*	Inspira	Diurético, ahorrador de potasio
fenoprofeno*	Nalfon	antiinflamatorio no esteroideo
fosinopril*	solo genérico	IECA
ibuprofeno	Advil, Ibu-Tab, Midol Liquid Gels, Motrin, Tab-Profen	antiinflamatorio no esteroideo
indometacina**	Indocin	antiinflamatorio no esteroideo
ketoprofeno	solo genérico	antiinflamatorio no esteroideo
lisinopril*	Prinivil, Qbrelis, Zestril	IECA
litio*	Lithobid	Síndrome bipolar
meloxicam**	Mobic	antiinflamatorio no esteroideo
moexipril*	solo genérico	IECA
naproxeno	Aleve, Anaprox DS, Naprelan, Naprosyn	antiinflamatorio no esteroideo
perindopril*	solo genérico	IECA
piroxicam**	Feldene	antiinflamatorio no esteroideo
quinapril*	Accupril	IECA
ramipril*	Altace	IECA
espironolactona*	Aldactone, Carospir	Diurético, ahorrador de potasio
sulindac*	solo genérico	antiinflamatorio no esteroideo
trandolapril*	solo genérico	IECA
triamtereno**	Dyrenium	Diurético, ahorrador de potasio
trimetoprima-sulfametoxazol	Bactrim, Septra	Antibiótico

†Se excluyeron las marcas de productos combinados

*Designados como Uso Limitado por Worst Pills, Best Pills News

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

Inhibidores de la ECA y aliskireno (Tekturna)

Los inhibidores de la ECA, como el lisinopril (Prinivil, Qbrelis, Zestril) y el ramipril (Altace), son otra clase de medicamentos utilizados para tratar la hipertensión. Algunos inhibidores de la ECA también se utilizan para tratar la insuficiencia cardíaca y otros tipos de enfermedades cardiovasculares.

El aliskireno es otro fármaco aprobado para el tratamiento de la hipertensión. Inhibe la renina, una sustancia que aumenta la presión sanguínea.

Los inhibidores de la ECA, los ARAII y el aliskireno actúan sobre una vía biológica fundamental para la regulación de la presión arterial y el equilibrio hidroelectrolítico del organismo, conocida como sistema renina-angiotensina-aldosterona. Cuando se utilizan por separado, estos fármacos son muy beneficiosos para tratar la hipertensión, la insuficiencia cardíaca y otras enfermedades.

Sin embargo, el uso de un ARAII junto con un inhibidor de la ECA o aliskireno aumenta el riesgo de efectos adversos -en particular, la presión arterial baja, los niveles de potasio en sangre peligrosamente elevados (que pueden provocar ritmos cardíacos

anormales) y la insuficiencia renal-, al tiempo que no ofrece ningún beneficio añadido con respecto al uso de uno solo de estos fármacos. Por lo tanto, desaconsejamos estas combinaciones de fármacos.

Diuréticos

Los diuréticos se utilizan para tratar la hipertensión, la insuficiencia cardíaca y otras enfermedades que provocan una sobrecarga de líquidos. El uso concomitante de ARAII con diuréticos ahorradores de potasio, como la espironolactona (ALDACTONE, CAROSPIR), puede causar niveles de potasio en sangre peligrosamente altos. Por lo tanto, los pacientes que utilicen estas combinaciones de fármacos deben someterse a análisis de sangre periódicos para controlar los niveles de potasio.

AINE

Los AINE, como el ibuprofeno (Advil, Ibu-Tab, Midol Liquid Gels, Motrin, Tab-Profen) y el naproxeno (Aleve, Anaprox Ds, Naprelan, Naprosyn), que están disponibles tanto en forma de venta bajo receta como de venta libre, se utilizan ampliamente para tratar el dolor y la inflamación debidos a la artritis y a una amplia gama de trastornos.

En los pacientes de edad avanzada, deshidratados (por el uso de diuréticos, la ingesta inadecuada de líquidos u otras circunstancias) o con la función renal alterada, el uso concomitante de ARAs con AINEs puede provocar una insuficiencia renal aguda. Por lo tanto, los pacientes que utilizan estos fármacos en combinación necesitan análisis de sangre periódicos para controlar su función renal.

Litio (LITHOBID)

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

El uso de ARAs en combinación con litio puede hacer que el litio en sangre aumente hasta niveles tóxicos. Las náuseas, la diarrea, los vómitos, la pérdida de apetito, la somnolencia, la debilidad muscular y la disminución de la coordinación son los primeros signos de toxicidad por litio. Con el aumento de los niveles de litio en sangre, los pacientes pueden experimentar vértigo, ataxia (falta grave de control muscular o de coordinación de los movimientos voluntarios), dificultad para hablar, visión borrosa, acúfenos (percepción de ruidos o zumbidos en los oídos) y un marcado aumento de la diuresis. La toxicidad grave por litio puede provocar convulsiones, coma, arritmias e incluso la muerte.

En el caso de los pacientes que toman ARAs, el tratamiento con litio debe iniciarse generalmente con una dosis más baja, y la

dosis debe incrementarse lentamente. Los pacientes también se deben someter a frecuentes análisis de sangre para comprobar los niveles de litio hasta que alcancen un nivel estable del fármaco en sangre. Los pacientes que han estado tomando una dosis estable de litio y posteriormente comienzan a tomar un ARA deben someterse a análisis de sangre más frecuentes para comprobar los niveles de litio y ser vigilados estrechamente para detectar síntomas de toxicidad por litio hasta que el nivel de litio en sangre se encuentre estable en el rango deseado.

Lo que puede hacer

Si necesita un tratamiento con un ARAII, revise todos sus otros medicamentos con su médico para evaluar si existen interacciones farmacológicas potencialmente importantes. Si está tomando ciertos medicamentos que interactúan con los ARA, es posible que tenga que ajustar la dosis del fármaco que interactúa o someterse a un control más frecuente de los niveles sanguíneos del fármaco que interactúa o de su función renal y de los niveles de potasio en sangre, o su médico puede aconsejarle que tome un fármaco diferente. Tenga en cuenta que otros medicamentos que no figuran en este artículo también pueden tener interacciones peligrosas con los ARA.

Referencias

1. IBM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Search term: "losartan." Accessed December 10, 2021.
2. Organon. Label: losartan (COZAAR). October 2021. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/020386s064lbl.pdf. December 10, 2021.

A medida que evolucionan los tratamientos de la EM, aumenta el riesgo de interacciones medicamentosas

(Risk of Drug Interactions on the Rise as MS Treatments Evolve)

Randy Dotinga

Medscape, 13 de junio de 2022

<https://www.medscape.com/viewarticle/975492>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2022; 25(3)

Tags: acetato de glatiramero, interferón beta, fumaratos, teriflunomida, rosuvastatina, warfarina, siponimod, ozanimod, ponesimod, carbamazepina

¿Con qué frecuencia los pacientes con esclerosis múltiple (EM) acaban tomando fármacos que podrían interactuar peligrosamente con otros medicamentos que estén tomando? Un nuevo estudio alemán ofrece un panorama inquietante [1], según lo que un farmacéutico que intervino en la reunión anual del Consorcio de Centros de Esclerosis Múltiple explicó a sus colegas: de 627 pacientes que tomaban una media de 5,3 medicamentos cada uno, aproximadamente 1 de cada 25 se enfrentaba a una interacción potencialmente grave, y casi dos tercios podían tener al menos una interacción potencialmente riesgosa.

Es importante "trabajar en la identificación de esas interacciones", dijo Jenelle H. Montgomery, Farmacéutica, del Hospital de la Universidad de Duke, Durham, N.C., y comprender los riesgos. Como señaló, las interacciones no sólo ponen a los pacientes en riesgo de efectos adversos y hospitalización. También pueden provocar comorbilidades secundarias y fracasos terapéuticos.

Fármacos más nuevos frente a los más antiguos

Las interacciones farmacológicas en la EM han ido aumentando en frecuencia a medida que han evolucionado las terapias modificadoras de la enfermedad, dijo. Algunos fármacos antiguos -como el acetato de glatiramero, los interferones beta y los fumaratos- tienen perfiles de interacción bajos. Sin embargo, los fármacos más recientes presentan más interacciones farmacológicas debido, en parte, a sus perfiles de efectos secundarios, a que se administran por vía oral, y a sus efectos inmunosupresores en lugar de inmunomoduladores, explicó. La teriflunomida, por ejemplo, interactúa con la rosuvastatina y la warfarina.

Por lo que respecta a las interacciones, los moduladores del receptor de la esfingosina 1-fosfato (moduladores de la S1P) son especialmente complejos, dijo Montgomery. Se recomiendan consultas de cardiología para los pacientes que toman siponimod, ozanimod y ponesimod, y hay una serie de posibles interacciones entre estos fármacos y otros medicamentos.

En cuanto a otros fármacos para la EM, algunos pueden alterar el metabolismo de la cladribina, dijo, y el fabricante recomienda separar las dosis de cualquier otro fármaco oral por un intervalo de tres horas. Incluso los medicamentos relacionados con la EM

pueden interactuar: la carbamazepina, que se utiliza para tratar el dolor neuropático relacionado con la EM, interactúa con medicamentos como el siponimod.

¿Quién corre más riesgo?

¿Cómo pueden los profesionales de la salud prevenir las interacciones farmacológicas perjudiciales en la EM? Una estrategia podría ser centrarse en los pacientes que pueden ser más susceptibles. Montgomery destacó los tipos de pacientes con mayor riesgo de polifarmacia, según el estudio alemán de 2022: las personas mayores, las de menor nivel educativo y las que tienen más discapacidades. Y señaló que el 77% de las interacciones farmacológicas se producían entre medicamentos de venta con receta; otro 19% fueron entre medicamentos de prescripción y de venta libre, y un 4% entre medicamentos de venta libre.

También destacó la importancia de preguntar sobre todo lo que consume el paciente, incluyendo los suplementos a base de hierbas, ya que casi el 60% de las personas de 20 años o más los toman, y cerca del 75% de los mayores de 60 años. Una cuarta

parte de los mayores de 60 años toma al menos cuatro suplementos.

La información sobre las interacciones con los suplementos no siempre está disponible, dijo, pero mencionó la preocupación por las interacciones del siponimod y la cladribina con la hierba de San Juan.

Montgomery también ofreció varios consejos: Pedir periódicamente a los pacientes que traigan los frascos de medicamentos o los pastilleros; fomentar las revisiones anuales de los medicamentos con los médicos de cabecera; y utilizar recursos de medicamentos como Facts and Comparisons, Lexicomp, Clinical Pharmacology, Micromedex y Natural Medicines.

Referencias

1. Bachmann P, Frahm N, Debus JL, Mashhadiakbar P, Langhorst SE, Streckenbach B, Baldt J, Heidler F, Hecker M, Zettl UK. Prevalence and Severity of Potential Drug–Drug Interactions in Patients with Multiple Sclerosis with and without Polypharmacy. *Pharmaceutics*. 2022; 14(3):592. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14030592>

Precauciones

Antiinflamatorios y dolor crónico

El Médico Interactivo, 20 de mayo 2022

<https://elmedicointeractivo.com/antiinflamatorios-y-dolor-cronico/>

Descubren que los antiinflamatorios podrían aumentar las posibilidades de desarrollar dolor crónico

El uso de antiinflamatorios y esteroides para aliviar el dolor podría aumentar las posibilidades de desarrollar dolor crónico, según investigadores de la Universidad McGill en Montreal, Canadá, y sus colegas en Italia.

Su investigación pone en tela de juicio las prácticas convencionales utilizadas para aliviar el dolor. La recuperación normal de una lesión dolorosa implica inflamación y bloquear esa inflamación con fármacos podría conducir a un dolor más difícil de tratar.

"Durante muchas décadas, la práctica médica habitual ha sido tratar el dolor con fármacos antiinflamatorios. Pero descubrimos que esta solución a corto plazo podría acarrear problemas a largo plazo", afirma Jeffrey Mogil, profesor del Departamento de Psicología de la Universidad McGill.

En el estudio, publicado en 'Science Translational Medicine' [1], los investigadores examinaron los mecanismos del dolor tanto en humanos como en ratones. Descubrieron que los neutrófilos (un tipo de glóbulo blanco que ayuda al organismo a combatir las infecciones) desempeñan un papel clave en la resolución del dolor.

"Al analizar los genes de las personas que sufren dolor lumbar, observamos cambios activos en los genes a lo largo del tiempo en las personas cuyo dolor desapareció. Los cambios en las células sanguíneas y su actividad parecían ser el factor más importante, especialmente en las células llamadas neutrófilos", afirma Luda Diatchenko, profesora de la Facultad de Medicina y de la

Facultad de Odontología, y titular de la Cátedra de Investigación de Excelencia de Canadá en Genética del Dolor Humano.

La inflamación desempeña un papel clave en la resolución del dolor

"Los neutrófilos dominan las primeras fases de la inflamación y preparan el terreno para la reparación del daño tisular. La inflamación se produce por una razón, y parece que es peligroso interferir en ella", afirma el profesor Mogil, que también es miembro del Centro Alan Edwards de Investigación sobre el Dolor junto con Diatchenko.

El bloqueo experimental de los neutrófilos en ratones prolongó el dolor hasta diez veces su duración normal. El tratamiento del dolor con antiinflamatorios y esteroides como la dexametasona y el diclofenaco también produjo el mismo resultado, aunque fueron eficaces contra el dolor en una fase temprana.

Estos resultados también están respaldados por otro análisis de 500.000 personas en el Reino Unido que demostró que quienes tomaban antiinflamatorios para tratar su dolor tenían más probabilidades de sufrirlo entre dos y diez años después, un efecto que no se observaba en las personas que tomaban paracetamol o antidepresivos.

Reconsiderar el tratamiento médico estándar del dolor agudo

"Nuestros descubrimientos sugieren que puede ser el momento de reconsiderar la forma en que tratamos el dolor agudo. Afortunadamente, el dolor puede eliminarse de otras maneras que no impliquen interferir en la inflamación", afirma Massimo Allegri, médico del Policlínico del Hospital de Monza (Italia) y del Ensemble Hospitalier de la Cote (Suiza).

"Descubrimos que la resolución del dolor es en realidad un proceso biológico activo", afirma la profesora Diatchenko. "Estos descubrimientos deberían ser seguidos por ensayos clínicos que comparen directamente los antiinflamatorios con otros analgésicos que alivien los dolores pero no alteren la inflamación", concluye.

Referencia

1. "Acute inflammatory response via neutrophil activation protects against the development of chronic pain" by Marc Parisien, Lucas V. Lima, Concetta Dagostino, Nehme El-Hachem, Gillian L. Drury, Audrey V. Grant, Jonathan Huising, Vivek Verma, Carolina B. Meloto, Jaqueline R. Silva, Gabrielle G. S. Dutra, Teodora Markova, Hong Dang, Philippe A. Tessier, Gary D. Slade, Andrea G. Nackley, Nader Ghasemlou, Jeffrey S. Mogil, Massimo Allegri and Luda Diatchenko, 11 May 2022, Science Translational Medicine. DOI: 10.1126/scitranslmed.abj9954

Levonorgestrel. ISP informa que la efectividad anticonceptiva de Levonorgestrel puede verse disminuida con el uso de otros medicamentos o hierbas medicinales

ISP, 22 de abril de 2022

<https://www.ispch.cl/noticia/isp-informa-que-la-efectividad-anticonceptiva-de-levonorgestrel-puede-verse-disminuida-con-el-uso-de-otros-medicamentos-o-hierbas-medicinales/>

El Instituto de Salud Pública de Chile (ISP), comunicó que la eficacia de los anticonceptivos que contienen el principio activo Levonorgestrel puede disminuir con la utilización conjunta de algunos otros medicamentos, porque pueden acelerar su metabolismo.

Se trata de los siguientes medicamentos: Primidona, Fenitoína y Carbamazepina, que son usados para el tratamiento de la Epilepsia. También, Rifampicina y rifabutina, que son utilizados para la Tuberculosis; Ritonavir y Efavirenz, que son para el tratamiento del VIH; Griseofulvina, un fármaco que combate infecciones por hongos, y otros productos farmacéuticos que contengan el ingrediente Hierba de San Juan, la que se usa para la depresión y ansiedad.

Lo anterior, puede disminuir el efecto del anticonceptivo Levonorgestrel en el organismo, corriéndose el riesgo de un embarazo no planificado.

En Chile, se encuentran autorizados por este Instituto, cerca de 50 registros sanitarios de anticonceptivos orales, de un solo componente o combinados, como también dispositivos

intrauterinos, implantes subdérmicos y anticonceptivos de emergencia, que contienen Levonorgestrel, los cuales puede revisar en el siguiente enlace:

<http://registrosanitario.ispch.gob.cl>.

Frente a esta situación, el ISP recomienda:

Antes de iniciar el tratamiento anticonceptivo, comunique al profesional que la está atendiendo, si actualmente está tomando o si ha tomado en las últimas 4 semanas, cualquier otro medicamento o hierba medicinal, pues esto podría alterar su efectividad.

Si sospecha que puede estar experimentando una reacción adversa que pudiera estar asociada a la interacción de Levonorgestrel con alguno de los medicamentos mencionados, consulte con el profesional de la salud más cercano, para que reciba información sobre lo que debe hacer y para que este lo comunique al Centro Nacional de Farmacovigilancia del ISP.

Puede obtener más información en <https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2022/04/Scan20-04-2022-124741.pdf>

El uso regular de fármacos para la disfunción eréctil se asocia a problemas oculares

(Regular Use of Erectile Dysfunction Drugs Associated With Eye Problems)

Slomski A.

JAMA. 2022;327(21):2066. doi:10.1001/jama.2022.8995

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022; 25(3)

Tags: Cialis, Levitra, Viagra, avanafil, sildenafil, tadalafil, verdenafil, Stendra, inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5

En un gran estudio observacional, entre los hombres mayores de EE UU, el uso regular de inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5I) para tratar la disfunción eréctil se asoció con un mayor riesgo de desprendimiento seroso de retina (DSR), oclusión vascular de la retina (OVR) y neuropatía óptica isquémica (NOI). Los PDE5I se encuentran entre las clases de medicamentos más recetados en EE UU e incluyen avanafil (Stendra), sildenafil (Viagra), tadalafil (Cialis) y vardenafil (Levitra).

El estudio utilizó una base de datos de facturas médicas que contenía información sobre 213.033 hombres que durante el año

previo al estudio habían recibido al menos una prescripción de PDE5I cada tres meses. Un análisis anidado de casos y controles incluyó 1.146 casos de acontecimientos adversos y un grupo de control con 4.584 pacientes de la misma edad. La edad media de ambos grupos era de unos 65 años, y los pacientes que sufrieron los efectos adversos tenían más probabilidades de padecer hipertensión, diabetes, enfermedad coronaria y apnea del sueño.

Como se informa en JAMA Ophthalmology, después de que los investigadores ajustaran por hipertensión, diabetes, enfermedad arterial coronaria y tabaquismo, los hombres que usaban regularmente PDE5Is tenían una tasa de incidencia de 1,85 de una variable compuesta por los tres resultados y una tasa de incidencia compuesta de 15,5 casos por 10.000 personas-año.

También presentaban un mayor riesgo de padecer cada una de las tres consecuencias a nivel individual.

Los autores del estudio instaron a que los hombres que usan regularmente PDE5I se pongan en contacto con sus médicos si

experimentan cualquier tipo de anomalía visual. Señalaron que hay que estudiar mejor los mecanismos subyacentes a los problemas oculares inducidos por los PDE5I.

Exposición prenatal a antibióticos, asma y problema atópicos: Una revisión sistemática y un metaanálisis

(Prenatal antibiotic exposure, asthma, and the atopic march: A systematic review and meta-analysis)

Cait A, Wedel A, Arntz JL, et al.

Allergy. European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 11 de junio de 2022 <https://doi.org/10.1111/all.15404>

Tags: sibilancias, dermatitis alérgica, eczema, rinitis alérgica, medicamentos durante el embarazo, antibióticos durante el embarazo

Resumen

El uso de antibióticos durante el embarazo puede aumentar el riesgo de asma en los niños. Se realizó un meta-análisis que evaluó la exposición prenatal a los antibióticos y el riesgo de sibilancias o asma en la infancia, así como de enfermedades asociadas a problemas atópicos.

Se registró un protocolo de búsqueda sistemática de la literatura (PROSPERO-ID: CRD42020191940) y se completaron las búsquedas utilizando Medline, Proquest, Embase y el registro central de ensayos controlados de Cochrane. Se seleccionaron todos los estudios que cumplieron con los criterios de inclusión: publicado en inglés, alemán, francés, holandés o árabe, intervención (uso de cualquier antibiótico en cualquier momento del embarazo) y enfermedad (informar sobre la incidencia de la enfermedad atópica en niños con un resultado primario de asma o sibilancias), y los criterios de exclusión: revisiones, datos preclínicos y estudios descriptivos. Se identificaron 27 estudios.

La calidad de los estudios se evaluó mediante la escala de evaluación de Newcastle-Ottawa. La calidad de la evidencia se evaluó mediante el enfoque de Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE).

Nuestro metaanálisis demuestra que el uso de antibióticos durante el embarazo se asocia con un mayor riesgo relativo (RR) de desarrollar sibilancias RR 1,51 (IC del 95%: 1,17-1,94) o asma RR 1,28 (IC del 95%: 1,22-1,34) durante la infancia. La evaluación de problemas atópicos asociados con el asma o las sibilancias reveló que el uso de antibióticos durante el embarazo también aumenta el riesgo de eczema/dermatitis RR 1,28 (IC 95%: 1,06-1,53) y de rinitis alérgica RR 1,13 (IC 95%: 1,02-1,25).

Un estudio encontró un aumento de la alergia alimentaria RR 1,81 (IC del 95%: 1,11-2,95). El uso de antibióticos por parte de la madre durante el embarazo se asocia con un mayor riesgo de desarrollo de sibilancias o asma en los niños, así como de enfermedades relacionadas con las reacciones atópicas. Hubo una alta heterogeneidad en los datos y se determinó que la certeza de las pruebas era de baja calidad, lo que pone de manifiesto la necesidad de realizar más estudios de gran calidad sobre este tema. Estos resultados tienen importancia para la administración de antibióticos durante el período prenatal.

Asociación del uso de macrólidos orales con la pérdida de audición neurosensorial en pacientes externos (niños, adolescentes y adultos jóvenes) (Association of Outpatient Oral Macrolide Use With Sensorineural Hearing Loss in Children, Adolescents, and Young Adults)

Dabekaussen KFAA, Andriotti T, Ye J, et al.

JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. Published online July 21, 2022. doi:10.1001/jamaoto.2022.1293

<https://jamanetwork.com/journals/jamaotolaryngology/article-abstract/2794472>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2022; 25(3)

Tags: sordera, penicilina, macrólidos, eritromicina, azitromicina, claritromicina, roxitromicina

Puntos clave

Pregunta. En una en una población de pacientes representativa a nivel nacional, el tratamiento oral de pacientes externos pediátricos con macrólidos ¿Se asocia a la pérdida de audición neurosensorial pediátrica?

Resultados. En este estudio de casos y controles con análisis multivariable que incluyó a 875 pares de niños, adolescentes y adultos jóvenes, el diagnóstico de pérdida auditiva neurosensorial se asoció con mayores probabilidades de exposición a macrólidos en comparación con la exposición a penicilina. Las probabilidades de exposición a macrólidos fueron

significativamente mayores cuando habían transcurrido entre 181 y 365 días desde la exposición a hacerse la prueba y recibir el diagnóstico.

Significado. En un entorno en el que el 56% de las pérdidas auditivas neurosensoriales pediátricas son idiopáticas, los resultados de este estudio sugieren que hay que estudiar más a los macrólidos como posible factor de riesgo. Además, estos hallazgos pueden ayudar a orientar la consejería a los padres y el seguimiento de los niños, adolescentes y adultos jóvenes expuestos.

Resumen

Importancia. Publicaciones anteriores han informado sobre el desarrollo esporádico de la pérdida de audición neurosensorial

(SNHL) tras recibir terapia intravenosa o dosis altas de macrólidos para tratar a adultos con comorbilidades, pero hay poca investigación sobre el efecto auditivo de administrar dosis orales ambulatoria a niños, adolescentes y adultos jóvenes.

Objetivo. Determinar si el uso ambulatorio de la terapia oral con macrólidos, en una gran muestra poblacional representativa a nivel nacional, se asocia con un mayor riesgo de pérdida de audición neurosensorial (SNHL en inglés) pediátrica.

Diseño, entorno y participantes. Se realizó un estudio retrospectivo de casos y controles con 875 pares de niños, adolescentes y adultos jóvenes, emparejados por edad, sexo y el tiempo transcurrido desde la fecha en que recibieron la prescripción. Se incluyeron todos los pacientes pediátricos elegibles, con sus respectivos controles emparejados, que figuraban en el sistema de seguro médico militar TRICARE de EE UU, y que fueron evaluados entre el 1 de octubre de 2009 y el 30 de septiembre de 2014.

Exposiciones. El tratamiento ambulatorio oral con macrólidos se comparó con el uso de penicilina entre los pacientes pediátricos.

Resultados y medidas principales. El resultado clínico de interés fue la SNHL en niños, adolescentes y adultos jóvenes. Se utilizó una regresión logística condicional multivariable para comparar el riesgo de la exposición previa a macrólidos con la exposición a la penicilina, ajustada por otros factores de riesgo y posibles factores de confusión. Se evaluaron adicionalmente cuatro marcos temporales entre la exposición y el diagnóstico.

Resultados. Se incluyeron 875 pares de niños, adolescentes y adultos jóvenes elegibles que estaban emparejados. La edad

media (DE) de los participantes fue de 5,7 (4,9) años; 1.082 participantes eran hombres (62%), 58 eran asiáticos (3%), 254 eran negros (15%), 1.152 eran blancos (66%), y 286 eran de raza y etnia nativa americana y de otro tipo (no se disponía de mayor desglose en la base de datos TRICARE) (16%). En el análisis multivariable, los participantes que tenían SNHL tenían mayores probabilidades de haber recibido una prescripción de macrólidos en comparación con una prescripción de penicilina cuando se incluyeron todos los marcos temporales de la exposición (razón de probabilidades ajustada, 1,31; IC del 95%, 1,05-1,64). Las probabilidades de exposición a macrólidos fueron significativamente mayores que las de exposición a penicilina cuando el diagnóstico y las pruebas se produjeron más de 180 días después de la exposición al antibiótico (odds ratio ajustada, 1,79; IC del 95%, 1,23-2,60).

Conclusiones y relevancia. En este estudio de casos y controles de una población de pacientes representativa a nivel nacional, los hallazgos sugieren que los niños, adolescentes y adultos jóvenes con SNHL que recibieron tratamiento ambulatorio tenían mayores probabilidades de haber usado macrólidos orales en comparación con el uso de penicilina, particularmente cuando habían recibido un diagnóstico más de 180 días después de la exposición al antibiótico. Se justifica un estudio adicional de la asociación de macrólidos con SNHL en niños, adolescentes y adultos jóvenes.

Nota: Se estima que habría 7.000 casos de SNHL por cada millón de prescripciones de macrólidos. En los afectados por una SNHL repentina, la oxigenoterapia hiperbárica inmediata puede ser beneficiosa para recuperar la función auditiva.

Estudio prospectivo de cohorte de la función renal y el recambio óseo en adultos coinfectados por los virus de la hepatitis B (VHB) y VIH con alta prevalencia de uso de terapia antirretroviral basada en tenofovir

(A prospective cohort study of renal function and bone turnover in adults with hepatitis B virus (HBV)-HIV co-infection with high prevalence of tenofovir-based antiretroviral therapy use)

Gizaw A, King WC, Hinerman AS, et al

HIV Medicine, 16 de mayo de 2022

<https://doi.org/10.1111/hiv.13322>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2022; 25(3)

Tags: tenofovir disoproxil fumarato, TDF, terapia antirretroviral, regeneración ósea, metabolismo del hueso

Financiado por: Instituto Nacional de Diabetes y Enfermedades Digestivas y Renales

Resumen

Objetivo: El tenofovir disoproxil fumarato (TDF) es un componente frecuente de la terapia antirretroviral para los adultos coinfectados por el virus de la hepatitis B (VHB) y el VIH, pero pocos estudios han evaluado el empeoramiento de su función renal y el recambio óseo, efectos conocidos del TDF.

Métodos: En este estudio de cohorte se inscribieron adultos de ocho centros médicos norteamericanos. Se realizaron evaluaciones al inicio y cada 24 semanas durante ≤ 192 semanas. Los marcadores óseos se analizaron al inicio, en la semana 96 y en la 192 utilizando el suero almacenado. Se evaluaron los

cambios en los marcadores de la función renal y el recambio óseo a lo largo del tiempo y los posibles factores que contribuyeron al mismo.

Resultados: Se dio seguimiento prospectivo a 115 pacientes; la edad media era de 49 años, el 91% eran hombres y el 52% eran negros no hispanos. Habían estado infectados con VIH unos 20,5 años. El uso de TDF osciló entre el 80% y el 92% durante el seguimiento. La tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) (ml/min/1,73m²) disminuyó de 87,1 a 79,9 a las 192 semanas ($p < 0,001$); sin embargo, la prevalencia de TFGe < 60 ml/min/1,73m² se mantuvo estable en el tiempo (siempre $< 16\%$; $p = 0,43$). Desde el inicio hasta la semana 192, disminuyeron el péptido N-terminal del procolágeno tipo I (P1NP) (146,7 a 130,5 ng/ml; $p = 0,001$), la osteocalcina (14,4 a 10,2 ng/ml; $p < 0,001$) y los telopéptidos C-terminales del colágeno tipo I (CTX-1) (373 a 273 pg/ml; $p < 0,001$). Ser más joven, del sexo masculino y con sobrepeso/obesidad predijeron una disminución

del eGRF, con respecto a los que tenían un peso normal. La raza negra, el peso saludable frente al bajo peso, la fibrosis avanzada, el tener niveles indetectables de ADN del VHB y el nivel más bajo de hormona paratiroidea predijeron el empeoramiento del recambio óseo.

Conclusión: En esta cohorte VHB-VIH con alta prevalencia de uso de TDF, varios biomarcadores de la función renal y del recambio óseo indicaron un empeoramiento tras un periodo de tratamiento de aproximadamente 4 años, lo que pone de manifiesto la importancia de la conciencia clínica en los adultos coinfectados.

Estudio longitudinal sobre el uso de analgésicos y el riesgo de tinnitus persistentes.

(Longitudinal Study of Analgesic Use and Risk of Incident Persistent Tinnitus)

Curhan SG, Glicksman J, Wang M, Eavey RD, Curhan GC

J Gen Intern Med. 2022, 7 de febrero, doi: 10.1007/s11606-021-07349-5. PMID: 35132561.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35132561/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2022; 25(3)

Tags: acúfenos, paracetamol, acetaminofén, aspirina, ácido acetil-salicílico, analgésicos

Resumen

Antecedentes: El tinnitus persistente es frecuente, incapacitante y difícil de tratar. Las dosis altas de aspirina pueden precipitar el tinnitus, hay pocos datos longitudinales sobre las dosis típicas de aspirina y otros analgésicos.

Objetivo: Investigar las asociaciones independientes de la aspirina, los AINE y el paracetamol, y el riesgo de incidencia de tinnitus persistente.

Diseño: Estudio de cohorte longitudinal.

Entorno: Estudio de salud de las enfermeras II (Nurses' Health Study II. 1995-2017).

Participantes: Un total de 69.455 mujeres, de entre 31 y 48 años, que no tenían tinnitus al inicio.

Medidas principales: Información sobre el uso de analgésicos y la presencia de tinnitus se obtuvo a través de cuestionarios bienales.

Resultados clave: Tras 1.120.936 años-persona de seguimiento, se notificaron 10.452 casos nuevos de tinnitus persistente. En el caso de las dosis bajas de aspirina, el riesgo de desarrollar tinnitus persistente no fue elevado entre los usuarios frecuentes de dosis bajas de aspirina. En el caso de la aspirina en dosis moderadas, el uso frecuente se asoció con un mayor riesgo de tinnitus entre las mujeres de < 60 años, pero no entre las de mayor edad (p-

interacción = 0,003). En comparación con las mujeres de < 60 años que utilizaban dosis moderadas de aspirina < 1 día/semana, el cociente de riesgos ajustado (RVM, IC del 95%) entre las mujeres que utilizaban dosis moderadas de aspirina 6-7 días por semana fue de 1,16 (1,03, 1,32).

Entre todas las mujeres, el uso frecuente de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o paracetamol se asoció a un mayor riesgo. En comparación con las mujeres que usaban AINE <1 día/semana, el RVM cuanto se utilizaba 4-5 días/semana fue de 1,17 (1,08, 1,28) y para 6-7 días/semana fue de 1,07 (1,00, 1,16) (p-tendencia=0,001). Para el acetaminofén, en comparación con el uso de <1 día/semana, el RVM para el uso de 6-7 días/semana fue de 1,18 (1,07, 1,29) (p-tendencia=0,002).

Limitaciones: La información sobre el tinnitus y el uso de analgésicos fue autodeclarada. No se tenía información sobre las indicaciones para el uso de analgésicos. Se necesitan estudios en mujeres y hombres no blancos.

Conclusión: El riesgo de desarrollar tinnitus persistente no aumentó entre los usuarios frecuentes de dosis bajas de aspirina. Entre las mujeres más jóvenes, el uso frecuente de dosis moderadas de aspirina se asoció con un mayor riesgo. El uso frecuente de AINE y de paracetamol se asoció con un mayor riesgo de tinnitus persistente entre todas las mujeres, y la magnitud del riesgo tendió a ser mayor con el aumento de la frecuencia de uso. Nuestros resultados sugieren que las usuarias de analgésicos tienen un mayor riesgo de desarrollar tinnitus y pueden proporcionar información sobre los precipitantes de este desafiante trastorno, pero se necesita hacer más investigación para determinar si hay una asociación causal.

Los productos de jarabe a base de miel o con sabor a miel que se promocionan y venden para mejorar el rendimiento sexual pueden contener fármacos ocultos que podrían perjudicarte

FDA, 12 de julio de 2022

<https://www.fda.gov/consumers/articulos-en-espanol/los-productos-de-jarabe-base-de-miel-o-con-sabor-miel-que-se-promocionan-y-venden-para-mejorar-el>

No se deje engañar por las afirmaciones falsas

Cuando esté navegando en Internet, una de las mejores maneras de protegerse de los productos falsos, e incluso posiblemente dañinos, es preguntarse si una afirmación parece demasiado buena para ser verdad, o si contradice lo que ha oído de fuentes fiables.

El 12 de julio de 2022, la FDA, emitió [cartas de advertencia a las empresas](#) que están violando la ley federal al vender productos comercializados como alimentos que contienen fármacos de prescripción ocultos o no revelados. Estos productos están etiquetados como miel con ingredientes a base de hierbas y se comercializan con afirmaciones para tratar enfermedades o mejorar la salud.

Estos productos se promocionan y venden para mejorar el rendimiento sexual en varios sitios web y mercados en línea, y posiblemente en algunas tiendas minoristas. Si tiene problemas de rendimiento sexual, es posible que tenga una condición física que impide que su cuerpo responda normalmente. Hable abiertamente con su profesional de la salud antes de considerar cualquier tratamiento.

El verdadero peligro

Con algunos productos, no basta con leer la etiqueta y confiar en su contenido.

El verdadero peligro podría ser lo que no figura en las etiquetas de estos productos: fármacos de prescripción ocultos que pueden poner en riesgo su salud, o incluso ocasionarle la muerte.

La FDA está detectando un número cada vez mayor de productos de jarabe a base de miel o con sabor a miel adulterados y comercializados ilegalmente, que dan positivo en las pruebas de ingredientes farmacológicos activos que no figuran en la etiqueta.

Las pruebas de laboratorio de la FDA descubrieron que las muestras de productos contenían ingredientes farmacológicos activos de prescripción que no figuraban en las etiquetas de los productos, incluyendo ingredientes farmacológicos activos de Cialis (tadalafil) y Viagra (sildenafil), que son medicamentos aprobados por la FDA para tratar la disfunción eréctil. El sildenafil y el tadalafil están restringidos para uso bajo la supervisión de un profesional de la salud autorizado. Estos ingredientes no declarados pueden interactuar con los nitratos que se encuentran en algunos medicamentos de prescripción, como la nitroglicerina, y pueden reducir la presión arterial a niveles

peligrosos. Las personas con diabetes, presión arterial alta, colesterol elevado o enfermedades cardíacas suelen tomar nitratos.

Además, ya que las compañías etiquetan estos productos como alimentos o suplementos dietéticos y los venden ilegalmente, no están sujetos al mismo proceso de aprobación ni a las mismas normas de calidad que los medicamentos que le prescribió su médico.

En conclusión

¿Por qué debe desconfiar de los productos de jarabe a base de miel o con sabor a miel para mejorar el "rendimiento sexual"?

Los ingredientes farmacológicos activos ocultos en estos productos pueden ser un riesgo peligroso para la salud de los pacientes con determinadas enfermedades, como la diabetes, la hipertensión, el colesterol alto o las enfermedades cardíacas.

Usted puede estar consumiendo un producto que puede tener graves interacciones con otros medicamentos que toma. Nunca asuma que estos productos interactuarán de forma segura con sus medicamentos de prescripción o de venta libre.

La dosis del ingrediente no revelado, que puede ser un fármaco, no está controlada. Algunos productos contienen sólo un pequeño porcentaje de una dosis normal de prescripción, mientras que otros contienen varias veces la dosis típica.

Además de las preocupaciones sobre la seguridad, no hay ninguna prueba médica de que el consumo de este tipo de miel con hierbas proporcione alguna mejora en el rendimiento sexual u otros beneficios adjudicados.

El suplemento dietético que está tomando podría estar contaminado con medicamentos de venta con receta e ingredientes ocultos peligrosos, según un nuevo estudio (*The dietary supplement you're taking could be tainted with prescription medications and dangerous hidden ingredients, according to a new study*)

Michael White

The Conversation, 26 de abril de 2022

<https://theconversation.com/the-dietary-supplement-youre-taking-could-be-tainted-with-prescription-medications-and-dangerous-hidden-ingredients-according-to-a-new-study-181418>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2022; 25(3)

Tags: disfunción sexual, productos para adelgazar, perder peso, sibutramina, fenolfaleína, productos dietéticos, sildenafil, tadalafil, flibanserina, priapismo

La gran idea

Muchos suplementos dietéticos de venta libre -en particular los que se utilizan para mejorar la experiencia sexual y para la pérdida de peso- están contaminados con ingredientes farmacéuticos no revelados. Esta es la principal conclusión del estudio que he publicado recientemente en el *Journal of Clinical Pharmacology* [1].

Mi evaluación de la base de datos de productos para la salud fraudulentos de la FDA [2] identificó 1.068 suplementos dietéticos diferentes que se comercializaron entre 2007 y 2021, que contenían ingredientes activos que se encuentran en los medicamentos de venta con receta o que se consideran demasiado peligrosos para el consumo humano. Entre los suplementos

dietéticos contaminados que mi estudio identificó, el 54% eran para la disfunción sexual y el 35% para la pérdida de peso. Aunque cuando la FDA detecta estos productos fraudulentos muchos de ellos son retirados del mercado, algunos son reemplazados por otros suplementos dietéticos contaminados.

Por qué es importante

El 58% de los adultos de EE UU consumen suplementos dietéticos [3], y según encuestas recientes del Consejo para la Nutrición Responsable, los consumidores estadounidenses tienen un nivel moderado de confianza en la calidad y seguridad de los suplementos dietéticos [4]. Sin embargo, mi estudio sugiere que esta confianza es errónea, ya que muchos suplementos dietéticos contienen ingredientes activos sintéticos que no figuran en la etiqueta.

¿Qué son estas sustancias ocultas y por qué son importantes? Muchos de los suplementos dietéticos que se venden como productos para adelgazar están contaminados con el ingrediente activo sibutramina, que la FDA recomendó retirar del mercado estadounidense en 2010 [5] cuando se demostró que aumentaba el riesgo de ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares [6]. Según la base de datos de la FDA, la fenoltaleína también se encuentra frecuentemente en los suplementos dietéticos para perder peso. Este producto fue retirado de los laxantes de venta libre en 1999 cuando la FDA lo reclasificó como "no reconocido generalmente como seguro y eficaz" [7]. La advertencia de la FDA se produjo después de que varios estudios demostraran que este ingrediente puede dañar el ADN de las personas y aumentar el riesgo de cáncer [8].

Mi estudio identificó la presencia de ingredientes aprobados sólo para su uso en medicamentos de venta con prescripción. Entre ellos se encuentran el sildenafil y el tadalafil, que se utilizan en medicamentos para la disfunción eréctil aprobados por la FDA, como Viagra y Cialis. Estos usos inadvertidos pueden ser peligrosos, ya que los principios activos de estos fármacos conllevan riesgos como la pérdida de visión o el priapismo, o la erección prolongada del pene. Mi estudio también documentó casos frecuentes en los que se había combinado más de un principio activo de los fármacos para la disfunción eréctil en formas cuya seguridad nunca se ha estudiado.

Otra razón por la que los principios activos ocultos son problemáticos es que acarrear el riesgo de producir interacciones farmacológicas graves. Cuando los principios activos de los fármacos para la disfunción eréctil se utilizan con medicamentos para la hipertensión o la próstata, como los nitratos y los alfabloqueantes, se pueden producir descensos de la tensión arterial que pongan en peligro la vida.

Del mismo modo, dos de los suplementos dietéticos identificados en mi estudio contenían flibanserina, el ingrediente activo del medicamento de venta con receta Addyi, que se utiliza para tratar la disfunción sexual femenina. La flibanserina es generalmente segura, pero puede reducir gravemente la presión arterial si se consume con alcohol.

Los farmacéuticos comprueban la existencia de este tipo de interacciones entre medicamentos antes de dispensarlos. Sin embargo, si los suplementos dietéticos ocultan o no revelan sus ingredientes, es imposible evitar interacciones farmacológicas no deseadas.

Lo que aún no se sabe

Los fabricantes de suplementos dietéticos no tienen que demostrar a la FDA que utilizan buenas prácticas de fabricación antes de venderlos en EE UU, y estos fabricantes pueden alterar sus productos sin previo aviso. La FDA debe demostrar que un

suplemento dietético no es seguro antes de tomar medidas, pero esto es difícil de hacer cuando en EE UU se venden más de 29.000 suplementos dietéticos.

Las evaluaciones de la FDA son laboriosas y costosas, porque también tienen como objetivo detectar otros problemas en los suplementos dietéticos, como la presencia de metales pesados o la contaminación por bacterias o moho. Además, la agencia carece de recursos suficientes para evaluar los suplementos. La FDA alerta a los consumidores sobre los suplementos dietéticos contaminados que han detectado recientemente a través de su base de datos de productos fraudulentos para la salud, al tiempo que intenta retirar estos productos del mercado.

Si el producto que está pensando utilizar está en esa lista, evítelo. Sin embargo, si su producto no está incluido en la base de datos, se puede deber simplemente a que aún no ha sido evaluado.

Referencias

1. White, CM. Continued Risk of Dietary Supplements Adulterated With Approved and Unapproved Drugs: Assessment of the US Food and Drug Administration's Tainted Supplements Database 2007 Through 2021. *The Journal of Clinical Pharmacology* 2022; 00: 1– 7. <https://doi.org/10.1002/jcph.2046>
2. FDA. Health Fraud Product Database <https://www.fda.gov/consumers/health-fraud-scams/health-fraud-product-database>
3. Mishra S, Stierman B, Gahche JJ, Potischman N. Dietary Supplement Use Among Adults: United States, 2017-2018. *NCHS Data Brief*. 2021 Feb;(399):1-8. PMID: 33663653.
4. Grebow J. Americans confident in dietary supplement effectiveness and quality in 2020, including during COVID-19 pandemic, CRN surveys show. *Nutritional Outlook*. 19 de octubre de 2020 <https://www.nutritionaloutlook.com/view/americans-confident-in-dietary-supplement-effectiveness-and-quality-in-2020-including-during-covid-19-pandemic-crn-surveys-show>
5. FDA. FDA Drug Safety Communication: FDA Recommends Against the Continued Use of Meridia (sibutramine). Actualizado en Febrero 2018 <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-recommends-against-continued-use-meridia-sibutramine>
6. James WP, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, Van Gaal LF, Maggioni AP, Torp-Pedersen C, Sharma AM, Shepherd GM, Rode RA, Renz CL; SCOUT Investigators. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med*. 2010 Sep 2;363(10):905-17. doi: 10.1056/NEJMoa1003114. PMID: 20818901.
7. FDA. Questions and Answers about FDA's Initiative Against Contaminated Weight Loss Products. Actualizado en agosto de 2021 <https://www.fda.gov/drugs/questions-answers/questions-and-answers-about-fdas-initiative-against-contaminated-weight-loss-products>
8. Patricia F. Coogan, Lynn Rosenberg, Julie R. Palmer, Brian L. Strom, Ann G. Zauber, Paul D. Stolley, Samuel Shapiro, Phenolphthalein Laxatives and Risk of Cancer, *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, Volume 92, Issue 23, 6 December 2000, Pages 1943–1944, <https://doi.org/10.1093/jnci/92.23.1943>

Otros Temas de Farmacovigilancia

Algunos medicamentos de uso frecuente contaminados con impurezas de nitrosaminas cancerígenas. (*Certain Commonly Used Oral Drugs Tainted With Cancer-Causing Nitrosamine Impurities*)

Worst Pills, Best Pills Newsletter, marzo 2022

Traducido por Alejandro Catanzariti, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2022; 25(3)

Tags: valsartán, irbesartán, losartán, ranitidina, Zantac, nizatidina, metformina de liberación prolongada, rifampicina, rifapentina, vareniclina, rifapentina, Priftin

Las nitrosaminas son compuestos orgánicos que surgen como subproductos en muchos procesos de producción química [1]. También se encuentran en cantidades muy pequeñas en el agua y los alimentos, incluyendo en la carne (especialmente en carnes curadas y asadas), productos lácteos y vegetales [2].

Estudios en animales demostraron que las nitrosaminas pueden causar mutaciones genéticas [3]. Por lo tanto, la Organización Mundial de la Salud ha clasificado varias de estas sustancias como “probable o posible carcinógeno para humanos” si una persona se expone a niveles altos por un periodo prolongado de tiempo [4].

A partir de 2018, se ha descubierto la presencia de nitrosaminas en ciertos fármacos para la diabetes, hipertensión, acidez, cesación tabáquica y tuberculosis. Estos productos pueden formarse durante los procesos de manufactura, empaquetado (o acondicionamiento) o durante el almacenamiento de algunos medicamentos o por la degradación natural de otros [5].

Aunque FDA ha determinado que las nitrosaminas no deben estar presentes en ningún medicamento [6], ha permitido temporalmente que los fármacos afectados permanezcan en el mercado si su contenido de varias nitrosaminas no excede cierto nivel (que pueden ir de 27 a 96 nanogramos [ng] por dosis diaria) [7].

La agencia también ha recomendado que los fabricantes de fármacos midan los niveles de nitrosaminas y tomen las medidas necesarias para reducir o eliminar estos contaminantes.

Conozca qué medicamentos fueron retirados del mercado debido a esta contaminación y que puede hacer si está recibiendo alguno de ellos.

Tres medicamentos para el corazón y la hipertensión

Lotes de múltiples versiones genéricas de valsartán, un bloqueante del receptor de angiotensina II (ARAII), y ciertas combinaciones que contienen valsartán fueron de los primeros fármacos implicados en la contaminación con nitrosaminas [8]. Esto condujo a la retirada del mercado de los productos afectados. Científicos de la FDA han estimado que, si 8,000 individuos recibieran diariamente durante cuatro años la dosis más alta de productos de valsartán contaminados, podría haber un caso adicional de cáncer en esos individuos.

Posteriormente, lotes específicos de versiones genéricas de dos ARAII - irbesartán y losartán - y algunas de sus combinaciones con otros medicamentos fueron retirados del mercado debido a la contaminación con nitrosaminas.

Cabe destacar que en ninguna de las versiones originales de los ARAII - productos con valsartán comercializados bajo las marcas Diovan, Diovan HCT, Entresto, Exforge y Exforge HCT; productos de irbesartán comercializados bajo las marcas Avalide y Avapro; y productos con losartán comercializados bajo las marcas Cozaar y Hyzaar — se ha detectado altos niveles de nitrosaminas [9].

Dos fármacos inhibidores de la producción de ácido gástrico

La ranitidina, el bloqueador del receptor histamina-2 (H2), (incluyendo su marca comercial de venta libre Zantac), que se utiliza para tratar el reflujo, la acidez y las úlceras estomacales e intestinales, y otras afecciones, se ha detectado que contiene niveles inaceptablemente altos de impurezas de nitrosaminas [10]. Por lo tanto, en abril de 2020, la FDA solicitó retirar del mercado todas las presentaciones de este medicamento.

Recientemente, se ha relanzado a Zantac con un nuevo principio activo (el bloqueador H2 famotidina), el cual no se ha detectado que esté contaminada con nitrosaminas, según las pruebas de la FDA. [11]

Algunos lotes de nizatidina genérica, otro bloqueador H2, se han retirado del mercado por impurezas de nitrosamina.

Un medicamento para la diabetes

Desde 2020, se han retirado varias versiones genéricas de metformina de liberación prolongada debido a la contaminación por nitrosamina [12].

Es importante destacar que en las versiones de las marcas de la metformina de liberación prolongada -Fortamet y Glumetza-, así como los medicamentos combinados que contienen metformina y formas de metformina de liberación inmediata (el tipo de metformina más recetado) no se han detectado niveles elevados de nitrosaminas.

Dos antibióticos

En agosto de 2020, la FDA descubrió que las versiones genéricas de la rifampicina, así como las versiones genéricas y originales de la rifapentina (Priftin) contienen niveles de nitrosaminas superiores a los aceptables [13]. Sin embargo, al cierre de esta edición, la agencia decidió mantener en el mercado ciertas formas de estos medicamentos con altos niveles de nitrosaminas porque son antibióticos esenciales y se utilizan para tratar la tuberculosis y algunas otras infecciones.

Un medicamento para dejar de fumar

En julio de 2021, Pfizer comenzó a retirar algunos lotes de su marca de vareniclina (Chantix) debido a la contaminación por nitrosaminas [14]. Dos meses después, la empresa decidió retirar todos los productos Chantix del mercado.

Para mantener un suministro adecuado de vareniclina, la FDA permitió que permanecieran en el mercado algunos genéricos de

vareniclina que no superaran nivel predeterminado de nitrosamina más alto. También ha permitido temporalmente la importación de comprimidos de APO-Varenicline aprobados por Canadá y fabricados por Apotex.

Lo que puede hacer

Si alguno de los medicamentos que está tomando contiene alguno de los fármacos comentados en este artículo, no se asuste ni deje de tomarlo. Por el contrario, siga tomándolo, sobre todo en el caso de los ARA o la metformina de liberación prolongada, porque los riesgos de un tratamiento inadecuado debido a la interrupción de estos medicamentos superan con creces los riesgos de la exposición a corto plazo a las impurezas de las nitrosaminas [15].

Para saber si los lotes específicos de los que proceden sus medicamentos han sido retirados del mercado, llame a su farmacéutico o a la División de Información sobre Medicamentos de la FDA al 855-543-DRUG o envíe un correo electrónico a druginfo@fda.hhs.gov. [16] Si contacta con la FDA, necesitará la siguiente información, que normalmente se encuentra en el envase del medicamento: principio(s) activo(s), código nacional del medicamento y número de lote, y nombre del fabricante.

También puede buscar en la página web de retiros del mercado de la FDA (www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts) por el nombre del medicamento para saber si éste ha sido retirado. Tome nota para consultar estos recursos en el futuro, ya que se podrían retirar otros lotes.

Si su medicamento ha sido retirado del mercado, su farmacéutico puede proporcionarle el mismo medicamento de un lote que no haya sido retirado. Además, puede consultar con su médico otras opciones de tratamiento.

Referencias

1. Erskine D, Wood D. What is the significance of nitrosamine contamination in medicines? *Drug Ther Bull.* 2021;59(3):39-42.
2. Food and Drug Administration. Information about nitrosamine impurities in medications. November 18, 2021. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/information-about-nitrosamine-impurities-medications#updates>. Accessed January 4, 2022.
3. Food and Drug Administration. Control of nitrosamine impurities in human drugs. Guidance for industry. Revision 1. February 2021. <https://www.fda.gov/media/141720/download>. Accessed January 4, 2022.
4. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer monographs on the identification of carcinogenic hazards to human. <https://monographs.iarc.who.int/list-of-classifications>. Accessed January 4, 2022.
5. Food and Drug Administration. Information about nitrosamine impurities in medications. November 18, 2021. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/information-about-nitrosamine-impurities-medications#updates>. Accessed January 4, 2022.
6. Food and Drug Administration. FDA updates and press announcements on angiotensin II receptor blocker (ARB) recalls (valsartan, losartan, and irbesartan). November 13, 2019. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-and-press-announcements-angiotensin-ii-receptor-blocker-arb-recalls-valsartan-losartan>. Accessed January 4, 2022.
7. Food and Drug Administration. Control of nitrosamine impurities in human drugs. Guidance for industry. Revision 1. February 2021. <https://www.fda.gov/media/141720/download>. Accessed January 4, 2022.
8. Food and Drug Administration. FDA updates and press announcements on angiotensin II receptor blocker (ARB) recalls (valsartan, losartan, and irbesartan). November 7, 2019. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-and-press-announcements-angiotensin-ii-receptor-blocker-arb-recalls-valsartan-losartan>. Accessed January 4, 2022.
9. Food and Drug Administration. Search list of recalled angiotensin II receptor blockers (ARBs) including valsartan, losartan and irbesartan. October 20, 2021. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/search-list-recalled-angiotensin-ii-receptor-blockers-arbs-including-valsartan-losartan-and-irbesartan>. Accessed January 4, 2022.
10. Food and Drug Administration. FDA updates and press announcements on NDMA in Zantac (ranitidine). April 16, 2020. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-and-press-announcements-ndma-zantac-ranitidine>. Accessed January 4, 2022.
11. Food and Drug Administration. Questions and Answers: NDMA impurities in ranitidine (commonly known as Zantac). April 1, 2020. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/questions-and-answers-ndma-impurities-ranitidine-commonly-known-zantac>. Accessed January 4, 2022.
12. Food and Drug Administration. FDA updates and press announcements on NDMA in metformin. January 6, 2021. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-and-press-announcements-ndma-metformin>. Accessed January 4, 2022.
13. Food and Drug Administration. FDA updates and press announcements on nitrosamines in rifampin and rifapentine. January 28, 2021. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-and-press-announcements-nitrosamines-rifampin-and-rifapentine>. Accessed January 4, 2022.
14. Food and Drug Administration. FDA updates and press announcements on nitrosamine in varenicline (Chantix). September 17, 2021. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-and-press-announcements-nitrosamine-varenicline-chantix>. Accessed January 4, 2022.
15. Food and Drug Administration. Information about nitrosamine impurities in medications. November 18, 2021. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/information-about-nitrosamine-impurities-medications#updates>. Accessed January 4, 2022.
16. Food and Drug Administration. What to know and do about possible nitrosamines in your medication. June 2, 2020. <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/what-know-and-do-about-possible-nitrosamines-your-medication>. Accessed January 4, 2022.

N-nitrosaminas en los medicamentos: un problema actual, una realidad antigua*(N-nitrosaminas em medicamentos: um problema atual, uma realidade antiga)*

de Castro Aglio T, Diniz V, Araujo MF et al.

Quim. Nova, Vol. XY, No. 00, 1-18, 200_ <http://dx.doi.org/10.21577/0100-4042.2017089>[https://www.researchgate.net/profile/Vinicius-Diniz-4/publication/360541500_N-](https://www.researchgate.net/profile/Vinicius-Diniz-4/publication/360541500_N-NITROSAMINAS_EM_MEDICAMENTOS_UM_PROBLEMA_ATUAL_UMA_REALIDADE_ANTIGA/links/627cf41437329433d9ab24dc/N-NITROSAMINAS-EM-MEDICAMENTOS-UM-PROBLEMA-ATUAL-UMA-REALIDADE-ANTIGA.pdf)[N-NITROSAMINAS EM MEDICAMENTOS UM PROBLEMA ATUAL UMA REALIDADE ANTIGA/links/627cf41437329433d9ab24dc/N-NITROSAMINAS-EM-MEDICAMENTOS-UM-PROBLEMA-ATUAL-UMA-REALIDADE-ANTIGA.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Vinicius-Diniz-4/publication/360541500_N-NITROSAMINAS_EM_MEDICAMENTOS_UM_PROBLEMA_ATUAL_UMA_REALIDADE_ANTIGA/links/627cf41437329433d9ab24dc/N-NITROSAMINAS-EM-MEDICAMENTOS-UM-PROBLEMA-ATUAL-UMA-REALIDADE-ANTIGA.pdf)Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2022; 25(3)

La presencia de N-nitrosaminas -compuestos potencialmente cancerígenos- en los productos farmacéuticos se ha estado informando desde hace más de 50 años. Sin embargo, no cobró notoriedad hasta 2018, cuando las agencias reguladoras se percataron de la presencia de N-nitrosodimetilamina en los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, que se conocen como sartanes. No tardaron en identificarse impurezas de N-nitrosamina en otros medicamentos, lo que alertó a las agencias gubernamentales y a las industrias farmacéuticas, que empezaron a evaluar y controlar estas impurezas en sus productos para mitigar el riesgo. Las fuentes de contaminación pueden ser numerosas, incluyendo el uso de materia prima contaminada, su formación durante la síntesis de los ingredientes farmacéuticos

activos o durante su almacenamiento, el agua que se utiliza durante el proceso y el material de envasado. Este artículo de revisión describe la cronología de la presencia de N-nitrosaminas en los productos de consumo, los aspectos toxicológicos, la legislación y los métodos analíticos. Proporciona información relevante sobre las posibles fuentes de contaminación en el proceso de producción y almacenamiento que pueden explicar la presencia de estos compuestos que se consideran una cohorte de productos farmacéuticos preocupantes.

Puede leer el artículo completo en portugués en el enlace que aparece en el encabezado

Influencia de los anticonceptivos hormonales orales en la aparición de trombosis venosa profunda.*(Influência do anticoncepcional hormonal oral no surgimento da trombose venosa profunda)*

Gondim ACS, Almeida CSA, Passos MAN

REVISA. 2022; 11(2): 120-6. Doi:

<https://doi.org/10.36239/revisa.v11.n2.p120a126>Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2022; 25(3)**Resumen**

Objetivo: Describir la acción de los anticonceptivos orales en el organismo femenino, informando los factores desencadenantes de la trombosis venosa profunda.

Método: Se trata de una revisión bibliográfica de carácter cualitativo, donde se seleccionaron 11 artículos de mayor relevancia para componer la investigación.

Resultados: El análisis de los artículos seleccionados mostró que los anticonceptivos orales están relacionados con la aparición de eventos trombóticos. Los anticonceptivos están compuestos por una combinación de hormonas que influyen directamente en la aparición de trombosis venosa profunda.

Conclusión: Los anticonceptivos orales influyen en el desarrollo de la trombosis venosa profunda ya que pueden provocar cambios en el equilibrio homeostático. Para el uso de estos medicamentos es necesario ser responsable y supervisado por un especialista, y luego de una cuidadosa evaluación, se seleccionará el anticonceptivo más adecuado.

Puede leer el artículo completo en portugués en el enlace que aparece en el encabezado.

Nota de Salud y Fármacos. Los riesgos de los anticonceptivos varían según su composición, pero en general son seguros, tanto es así que en muchos países se venden sin receta, y en EE UU se está considerando eliminar ese requisito.

Impacto de los cambios en el etiquetado de los productos de acetaminofén en Canadá sobre los ingresos hospitalarios por sobredosis accidental de acetaminofén: un estudio basado en la población *(Impact of acetaminophen product labelling changes in Canada on hospital admissions for accidental acetaminophen overdose: a population-based study)*

Tony Antoniou, Qi Guan, Diana Martins and Tara Gomes

CMAJ 19 de abril de 2022; 194 (15) E542-E548; DOI: <https://doi.org/10.1503/cmaj.210842><https://www.cmaj.ca/content/194/15/E542>Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2022; 25(3)

Tags: paracetamol, sobredosis de acetaminofén, hospitalizaciones por sobredosis, ingresos hospitalarios

Resumen

Antecedentes: Las sobredosis accidentales de paracetamol se asocian con morbilidad y costes sanitarios considerables. En

Canadá, en octubre de 2009 y septiembre de 2016 se empezaron a utilizar normas de etiquetado actualizadas, con la intención de comunicar los riesgos de sobredosis y facilitar la identificación del producto y su uso seguro, respectivamente. La adhesión total a las normas de 2016 estaba prevista para marzo de 2018. Se

quiso explorar si estos cambios afectaron las tasas de ingreso hospitalario por sobredosis accidental de acetaminofén.

Métodos: Realizamos un estudio basado en la población para documentar la tasa de ingresos hospitalarios por sobredosis accidental de paracetamol en 9 provincias y 3 territorios canadienses entre el 1 de abril de 2004 y el 31 de marzo de 2020. Utilizamos modelos autorregresivos integrados de media móvil (ARIMA) para evaluar el impacto de las normas de etiquetado actualizadas en las tasas de ingresos hospitalarios por sobredosis accidental de paracetamol. En análisis secundarios, se estudiaron los ingresos en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y los ingresos hospitalarios por sobredosis accidental de paracetamol con opioides.

Resultados: Las tasas mensuales de ingresos hospitalarios por sobredosis accidental de paracetamol se mantuvieron

esencialmente iguales durante el período de estudio (0,21 y 0,22 casos por cada 100.000 habitantes en abril de 2004 y marzo de 2020, respectivamente). No se encontró ninguna asociación entre los cambios en las normas de etiquetado y las tendencias en las tasas de ingreso hospitalario por sobredosis accidental de paracetamol (octubre de 2009 $p = 0,2$, septiembre de 2016 $p = 0,7$ y marzo de 2018 $p = 0,2$). Del mismo modo, los cambios en el etiquetado no tuvieron un impacto en las admisiones que conllevaron un ingreso en la UCI y la intoxicación concomitante por opioides.

Interpretación: Las modificaciones en las etiquetas de los productos no redujeron la tasa de daños relacionados con el paracetamol. Se requieren medidas adicionales para reducir la carga de la sobredosis accidental de paracetamol.

Inicio de tratamiento con hidroxizina después de las advertencias de seguridad de arritmias cardíacas en el Reino Unido y Canadá: Un estudio longitudinal de cohorte. (*Hydroxyzine Initiation Following Drug Safety Advisories on Cardiac Arrhythmias in the UK and Canada: A Longitudinal Cohort Study*).

Morrow, R.L., Mintzes, B., Souverein, P.C. et al.
Drug Saf 45, 623–638 (2022).

<https://doi.org/10.1007/s40264-022-01175-2>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2022; 25(3)

Tags: efectividad de los avisos de seguridad, prescripción de medicamentos seguros, agencias reguladoras, medicina basada en evidencia, prolongación intervalo QT, Torsade de pointes

- Los avisos sobre la seguridad de los medicamentos emitidos por las agencias reguladoras sobre la hidroxizina y el riesgo de prolongación del QT y arritmias de Torsade de pointes (TdP) se asociaron con una disminución en el inicio de tratamientos con hidroxizina, en relación con la cantidad esperada de inicios según la tendencia previa a la emisión del aviso, en el Reino Unido, pero no en la Columbia Británica, Canadá.
- El descenso en el inicio de la hidroxizina en el Reino Unido durante los 12 meses posteriores a la advertencia no fue significativamente distinto para los pacientes con factores de riesgo de prolongación del QT y TdP, en comparación con los pacientes sin estos factores de riesgo.

Resumen

La agencia reguladora del Reino Unido emitió un aviso sobre la hidroxizina y el riesgo de prolongación del QT y Torsade de pointes (TdP) en abril de 2015 y la de Canadá lo hizo en junio de 2016. Se planteó la hipótesis de que, tras los avisos, en el Reino Unido y en la Columbia Británica (BC) los pacientes con factores de riesgo de prolongación del QT y TdP tendrían menos probabilidades de iniciar un tratamiento con hidroxizina, en comparación con aquellos sin factores de riesgo.

Métodos

Se realizó un estudio longitudinal con medidas repetidas y se evaluó el inicio de la hidroxizina en una cohorte del Reino Unido

y en una cohorte de control concurrente de BC (abril de 2013-marzo de 2016), así como en una cohorte que había recibido la advertencia en BC (junio de 2014-mayo de 2017).

Resultados

Este estudio incluyó a 247.665 pacientes en la cohorte del Reino Unido, a 297.147 pacientes en la cohorte de control de BC y a 303.653 pacientes en la cohorte que recibió la advertencia en BC. Durante un período de 12 meses posterior a la emisión del aviso, la iniciación de la hidroxizina disminuyó en un 21% en el Reino Unido (razón de tasas 0,79, intervalo de confianza del 95% 0,66-0,96) en relación con el nivel esperado en base a la tendencia previa a la emisión del aviso. La iniciación de la hidroxizina se mantuvo estable en la cohorte de control de Colombia Británica, ni siquiera después de la emisión del aviso en la cohorte que recibió la advertencia de la Colombia Británica. El descenso en la iniciación de la hidroxizina en el Reino Unido durante los 12 meses posteriores a las advertencias no fue significativamente diferente para los pacientes con factores de riesgo en comparación con los que no los tenían.

Conclusión

El inicio de la hidroxizina disminuyó en el Reino Unido, pero no en BC, en los 12 meses posteriores a los avisos de seguridad. El descenso en el inicio de la hidroxizina en el Reino Unido no fue significativamente diferente para los pacientes con factores de riesgo de prolongación del QT y TdP frente a los que no los tenían.

Puede leer el artículo completo en inglés en el enlace que aparece en el encabezado

La prohibición de las combinaciones de dosis fijas de antimicrobianos en la India: ¿ganando la batalla, perdiendo la guerra? (India's ban on antimicrobial fixed-dose combinations: winning the battle, losing the war?)

Sulis G, Pradhan R, Kotwani A. et al.

J of Pharm Policy and Pract 15, 33 (2022).

<https://doi.org/10.1186/s40545-022-00428-w>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2022; 25(3)

Tags: resistencia antimicrobiana, uso apropiado de antibióticos, combinaciones de antibióticos a dosis fijas, regulación para mejorar el uso de antibióticos

Antecedentes y objetivos

India, el país con la mayor disponibilidad en el mercado de combinaciones de antimicrobianos a dosis fijas (CDF), prohibió algunas CDF de antimicrobianos en septiembre de 2018. Nuestro objetivo fue evaluar el impacto de la prohibición gubernamental en las ventas de CDF de antimicrobianos.

Métodos

Se analizaron los patrones de venta de 14 de las 26 CDF de antimicrobianos prohibidos utilizando los datos mensuales de ventas de medicamentos en el sector privado que había recopilado IQVIA (una base de datos de ventas de medicamentos completa y representativa a nivel nacional) entre enero de 2018 y diciembre de 2019. Se realizaron análisis descriptivos para evaluar la tendencia en las ventas de las CDF de antimicrobianos prohibidas y no prohibidas a lo largo del tiempo, utilizando los volúmenes de ventas acumulados.

Resultados

En general, el volumen acumulado de ventas de las CDF de antimicrobianos prohibidos disminuyó en un 75% entre enero y septiembre de 2018 y los mismos meses de 2019, aunque algunas CDF de antimicrobianos prohibidas siguieron estando disponibles en volúmenes significativos. La eficacia de la prohibición se vio compensada por otros eventos. En primer lugar, las ventas de combinaciones que contienen fracciones pertenecientes a las mismas clases de medicamentos que los antimicrobianos de las CDF prohibidas aumentaron después de la prohibición. En segundo lugar, aunque se prohibieron ciertas formulaciones de combinaciones concretas, aumentaron las ventas de otras formulaciones de estas combinaciones que no estaban prohibidas. En tercer lugar, en algunos casos, los productos que contienen nuevos componentes no antimicrobianos añadidos a las combinaciones prohibidas siguieron estando disponibles.

Interpretación y conclusiones

Si bien las ventas de las CDF antimicrobianas prohibidas disminuyeron en 2019, identificamos varios mecanismos que contrarrestaron la prohibición, incluyendo el fracaso de la implementación, el aumento de las ventas de congéneres y los productos con componentes adicionales no antimicrobianos.

Los problemas con la terapia génica en la enfermedad de Duchenne: un problema de clase

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022; 25(3)

Tags: debilidad muscular, problemas cardíacos, adenovirus, proteínas transgénicas, distrofina, problemas con la terapia génica

Durante los ensayos clínicos y la aplicación de tratamientos génicos para la enfermedad de Duchenne han surgido muchos eventos adversos e incluso muertes. Un cuarteto, compuesto por Pfizer, Sarepta, Solid Biosciences y Genethon presentó el resumen de un estudio en la reunión de la Sociedad Americana de Terapia Génica y Celular en el que sugieren que podría tratarse de un efecto de clase, informa Gelman [1]. Específicamente resaltaron los efectos secundarios en cinco pacientes que participaron en tres ensayos distintos. Todos ellos mostraron debilidad muscular con afectación cardíaca, y fueron "sorprendentemente similares".

Según Gelman, las terapias de las cuatro empresas utilizan virus adeno-asociados, y sus ejecutivos lanzaron tres hipótesis para explicar el problema, aunque reconocieron que queda mucho por descubrir:

1. Todos los eventos adversos proceden de pacientes con deleciones genómicas que están presentes en las proteínas transgénicas que se usan en los tratamientos para que los niveles de distrofina se acerquen a los normales.

2. Aparecen reacciones al péptido relacionadas con epítomos específicamente asociados con las proteínas transgénicas, según indican las pruebas de células T.

3. El mapa de epítomos de un paciente sugirió una señal "prominente" que procede de un cierto segmento de distrofina llamado Hinge1.

Las empresas se asociaron tras observar que los eventos adversos (debilidad muscular de las extremidades y bulbar) surgían entre 3 y 7 semanas después de la infusión.

Pfizer tuvo que interrumpir un ensayo de Fase 1b con terapia génica para la enfermedad de Duchenne tras la muerte de un participante. La FDA levantó la suspensión cuando Pfizer modificó el protocolo para mantener a los pacientes en observación hospitalaria durante una semana tras la administración de la terapia.

Sarepta está trabajando con Roche y con Genethon, y aunque cuenta con tres productos aprobados, reportó un caso de debilidad muscular en un ensayo clínico de fase III en octubre pasado.

Solid Bio ha renovado el 35% de su personal para acallar las críticas de que no hacía lo suficiente para evitar riesgos para los pacientes.

Referencia

1. Geman, M. Pfizer, Sarepta and two others suggest Duchenne drug safety issues tied to "class effect". Endpoints, 18 de mayo de 2022 <https://endpts.com/pfizer-sarepta-and-two-others-suggest-duchenne-drug-safety-issues-may-have-class-effect/>