

Boletín Fármacos: *Farmacovigilancia*

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



SALUD
Y FÁRMACOS

Volumen 26, número 3, agosto 2023



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

Editores

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

Asesores en Farmacología

AlbínChaves, Costa Rica
Rogelio A. Fernández Argüelles, México
Mariano Madurga, España

Corresponsales

Rafaela Sierra, Centro América
Raquel Abrantes, Brasil

Webmaster

People Walking

Equipo de Traductores

Nazarena Galeano, Argentina
Araceli Hurtado, México
Enrique Muñoz Soler, España

Comunicadora

Andrea Carolina Reyes Rojas, Colombia

Editores Asociados

Albín Chaves, Costa Rica
Anahí Dresser, México
José Humberto Duque, Colombia
Carlos Durán, Ecuador
Juan Erviti, España

Jaime Escobar, Colombia
Eduardo Espinoza, El Salvador
Rogelio A. Fernández Argüelles, México
Corina Bontempo Duca de Freitas, Brasil
Duilio Fuentes, Perú
Adriane Fugh-Berman, Estados Unidos
Volnei Garrafa, Brasil
Sergio Gonorazky, Argentina
Alejandro Goyret, Uruguay
Fernando Hellmann, Brasil
Luis Eduardo Hernández Ibarra, México
Óscar Lanza, Bolivia
René Leyva, México
Mariano Madurga, España
Ricardo Martínez, Argentina
Gonzalo Moyano, Argentina
Peter Maybarduk, Estados Unidos
Gabriela Minaya, Perú
Julián Pérez Peña, Cuba
Francisco Rossi, Colombia
Luis Carlos Saíz, España
Bruno Schlemper Junior, Brasil
Jan Helge Solback, Noruega
Juan Carlos Tealdi, Argentina
Federico Tobar, Panamá
Claudia Vacca, Colombia
Susana Vázquez, Perú
Emma Verástegui, México
Claude Verges, Panamá

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

Los materiales que se envíen para publicarse en uno de los números deben ser recibidos con treinta días de anticipación a su publicación. El envío debe hacerse preferiblemente por correo electrónico, a ser posible en Word o en RTF, a Núria Homedes (nhomedes@hotmail.com). 632 Skylda Dr, El Paso Tx 79912. Teléfono: (202) 9999079 ISSN 2833-1281 (formato: en línea) DOI 10.5281/zenodo.8180684

Índice

BF: Farmacovigilancia 2023; 26 (3)

Novedades sobre la Covid

Los líderes de las agencias de EE UU ¿ignoraron los efectos secundarios de la vacuna covid? Salud y Fármacos	1
Intentamos mejorar el etiquetado/ficha técnica de la vacuna del covid, pero la FDA dijo: "No, gracias" Doshi P, Wastila L, Witzczak K,	3
Los CDC y la FDA identifican una señal preliminar en seguridad de la vacuna covid-19 en personas de 65 años o más FDA, 31 de mayo 2023	5
Notificación de casos de miocarditis tras la aplicación de vacunas de ARNm contra el covid-19, entre diciembre de 2020 y agosto de 2021 en EE UU Oster ME, Shay DK, Su JR, et al.	6

Solicitudes y Retiros del Mercado

Crizanlizumab. El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) recomienda anular la autorización de comercialización condicional de Adakveo® (crizanlizumab) Novartis, 26 de mayo de 2023	7
Idhifa (mesilato de enasidenib): retiro del mercado y acceso para los que lo requieren Health Canada, 8 de junio de 2023-	8
Mero Macho. Sanidad retira del mercado todos los productos Mero Macho por contener el principio activo de la Viagra EFE	9
olanzapina/samidorfano. No Usar: olanzapina/samidorfano (Lybalvi) para la esquizofrenia o el trastorno bipolar I Worst Pills, Best Pills. Mayo de 2023	10
Se retira la aprobación de una solicitud de autorización de medicamento nuevo para Oxandrin (comprimidos de oxandrolona) y cuatro solicitudes de comercialización de versiones genéricas de los comprimidos de oxandrolona Federal Registry, 28 de junio de 2023	12
Pralsetinib: Genentech retira Gavreto del mercado Genentech, 1 de junio de 2023	13
Redotex y Redotex NF. El combate a la corrupción salva vidas: Cofepris cancela registro sanitario a Redotex y Redotex NF COFEPRIS, Comunicado de prensa No. 48/2023, 18 de mayo de 2023	13

Solicitudes y Cambios al Etiquetado/Ficha Técnica

La FDA actualiza las advertencias para mejorar el uso seguro de los estimulantes de venta con receta para tratar el TDAH y otras afecciones FDA, 11 de mayo de 2023	14
La FDA actualiza la información sobre la prescripción de todos los analgésicos opioides para ofrecer orientaciones adicionales sobre su uso seguro FDA, 13 de abril de 2023	15
Clormadinona, nomegestrol: se añade el riesgo de meningioma a los RCP de los anticonceptivos Rev Prescrire 2023; 32 (248): 130	16
GLP-1. Petición ciudadana (Citizen Petition) a la FDA sobre el etiquetado de los GLP -1 Neal D. Barnard, 20 de junio de 2023	17
Isotretinoína. MHRA. Isotretinoína (Roaccutane): en los próximos meses se introducirán nuevas medidas de seguridad, incluyendo una supervisión adicional al inicio del tratamiento en pacientes menores de 18 años. DTB 2023;16:1.	20
Rucaparib para el cáncer de ovario recurrente: se retira una indicación que fue autorizada por imprudencia Rev Prescrire 2023; 32 (246): 73	21

Reacciones Adversas

Insomnio inducido por medicamentos Worst Pills, Best Pills, marzo de 2023	22
Medicamentos que provocan sensibilidad a la luz solar Worst Pills, Best Pills. Junio de 2023	23
Riesgo infeccioso de los fármacos sintéticos dirigidos empleados en enfermedades inflamatorias inmunomediadas. Patricia Garcia, Amaya Arrondo, Maria de Miguel	27
Ácido tranexámico para la menorragia: trombosis y embolia Rev Prescrire 2023; 32 (247): 106	27
Amoxicilina y cefalosporinas de tercera generación. Nefrotoxicidad de la amoxicilina y de las cefalosporinas de tercera generación: Una revisión actualizada Garnier AS, Drablier G, Briet M. et al.	28
Apetamin — Un producto importado ilegalmente para el aumento de peso y realzar la silueta FDA, 27 de abril de 2023	28
Aviso de seguridad obre las gotas para los ojos (colirios) de líquido amniótico FDA Safety Communication,10 de abril de 2023	29
La FDA advierte que un medicamento para la osteoporosis podría estar relacionado con hipopotasemia grave en algunos pacientes Worst Pills, Best Pills. Abril de 2023	30
Escopolamina (Escopolamina B. Braun): reacciones adversas por confusión con butilescopolamina (Buscapina, Butilescopolamina Aurovitas) AEMPS, abril 2023	31
Las gliptinas para la diabetes tipo 2, designadas como "No Usar", también aumentan el riesgo de inflamación de la vesícula biliar Worst Pills, Best Pills. marzo de 2023	31
Ibrutinib: aumento del riesgo de muerte súbita Rev Prescrire 2023; 32 (247): 104-105	33
Carta de la FDA para evitar la venta de moduladores selectivos de los receptores de andrógenos (SARM) Salud y Fármacos Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (3)	34

Interacciones

Interacciones importantes del felodipino para la hipertensión con otros medicamentos Worst Pills, Best Pills. Abril de 2023	34
Interacciones de la levotiroxina, el medicamento para la tiroides, con otros medicamentos y alimentos Worst Pills, Best Pills. Marzo de 2023	36
Interacciones importantes del antiácido estomacal rabeprazol (Aciphex) con otros medicamentos Worst Pills, Best Pills. Junio de 2023	38
Interacciones importantes del antifúngico voriconazol con otros medicamentos Worst Pills, Best Pills. Mayo de 2023	40
Dos expertos en farmacoepidemiología explican los riesgos de las combinaciones peligrosas de medicamentos de venta libre para el resfriado y de los medicamentos de venta con receta Macarius Mwinisungee Donneyong, Ximena Oyarzún-González	43
Medicamentos que no se deberían tomar con café Salud y Fármacos	45
Medicamentos que no se deben consumir con cannabidiol Salud y Fármacos	46

Precauciones	
Mayor riesgo de síntomas de abstinencia con antidepresivos Worst Pills, Best Pills. Mayo de 2023	46
Abuso de olanzapina y quetiapina Rev Prescrire 2023; 32 (247): 104	48
Invima advierte sobre el uso inadecuado de productos con el principio activo semaglutida y que estarían siendo utilizados para bajar de peso INVIMA, Gobierno de Colombia, 3 de mayo de 2023	49
Agonistas de los receptores del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) Salud y Fármacos	49
El uso posquirúrgico de gabapentina aumenta el riesgo de delirio, uso de antipsicóticos y neumonía Worst Pills, Best Pills. Junio de 2023	50
Paracetamol, embarazo y alteraciones endocrinas genitourinarias: estudios no concluyentes Rev Prescrire 2023; 32 (247): 102-103	52
Aspirina en dosis bajas versus placebo y anemia en adultos mayores: análisis secundario del ensayo clínico sobre el uso de aspirina para reducir los eventos en adultos mayores McQuilten ZK, Phuong Thao LT, Pasricha SR et al.	54
Alerta Cofepris por uso “indiscriminado” de Barmicil en niños El Tiempo, 5 Julio 2023	54
Invima informa sobre resultados de la investigación de reportes de eventos adversos asociados al uso de medicamentos inyectables INVIMA, 18 de mayo de 2023	55
El metilfenidato es un tratamiento eficaz para los niños y adolescentes con trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y provoca efectos no deseados Storebø OJ, Storm MR, Pereira Ribeiro J et al. .	55
Otros Temas de Farmacovigilancia	
OMS. Lista de sustancias que pueden causar dependencia OMS, 1 de junio de 2023	57
Guía de la FDA sobre medicamentos homeopáticos: Un continuo fracaso para la salud pública Worst Pills, Best Pills. Abril de 2023	57
Health Canada debe ser transparente sobre cómo supervisa la seguridad de los medicamentos Joel Lexchin	58
Colombia. Invima lanza VigiFlow: Una herramienta para el reporte de eventos adversos en estudios clínicos en Colombia Consultorsalud SAS. 4 julio, 2023	60
EE UU. Petición: La FDA debe añadir sin demora el medicamento prohibido (caproato de hidroxiprogesterona) a la lista de medicamentos retirados para impedir que se produzca magistralmente en farmacias Public Citizen, 27 de abril de 2023	61
Europa. Informe sobre las actividades de farmacovigilancia de los Estados miembros y la EMA 2019-2022. EMA	62
¿Qué factores influyen en que los reguladores de la UE quieran comunicar los problemas de seguridad de los medicamentos relacionados con los inhibidores de SGLT2? Una encuesta en línea Inhibitors? An Online Survey Study). Roldan Munoz S, Postmus D, de Vries ST et al	62
España. Características de las alertas de seguridad de los medicamentos emitidas por la Agencia Española de Medicamentos Eva Montané, Javier Santesmases	63
España. Prevalencia de reacciones adversas a medicamentos asociadas a visitas al servicio de urgencias y factores de riesgo de hospitalización David Brandariz-Núñez , Manuel Ferreiro-Gómez, Jorge Suanzes et al	63

Reino Unido. Tendencia creciente de hospitalizaciones por reacciones adversas a medicamentos: ¿podemos frenar la marea? Walker LE, Pirmohamed M	64
Gardasil, de Merck, bajo escrutinio legal, a pesar de la falta de pruebas que respalden las demandas Lisa Munger	65
¿Qué significa el triángulo negro invertido en el prospecto de un medicamento? ¿Es seguro? Rafa Sardiña	67
Avances en el uso de datos de la práctica clínica para la toma de decisiones regulatorias Salud y Fármacos	68

Novedades sobre la Covid

Los líderes de las agencias de EE UU ¿ignoraron los efectos secundarios de la vacuna covid?

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (3)

Tags: vacunas, pandemia, covid, efectos adversos de las vacunas, farmacovigilancia, recabar eventos adversos, politización de la FDA, Fauci, politización de los NIH, agencias que no responden a la ciudadanía, politización de la respuesta a la pandemia, eventos adversos por vacunas covid

Un artículo publicado en el Wall Street Journal describe cómo personas, incluyendo profesionales de la salud, que sufrieron efectos adversos de tipo neurológico tras recibir las vacunas covid se llegaron a sentir tan desatendidas por los clínicos y las agencias federales (la FDA y los Institutos Nacionales de Salud o NIH) que crearon su propia ONG para defenderse y llamar atención sobre el tema [1]. La ONG se llama React 19, y la fundó Brianne Dressen. A continuación, resumimos el artículo.

La Sra. Dressen, de 42 años, recibió la primera dosis de la vacuna de AstraZeneca el 4 de noviembre de 2020, e inmediatamente después empezó a sentir hormigueos, visión borrosa y problemas de audición. Sus médicos la refirieron al neurólogo y este a urgencias. No la supieron diagnosticar y la enviaron a su casa, siguió empeorando y fue hospitalizada. La dieron de alta con un diagnóstico de "migraña silenciosa" y "ansiedad debida a la vacuna covid", y le recomendaron terapia ocupacional y fisioterapia.

El 11 de enero su marido se puso en contacto con un médico de los NIH. Inmediatamente, el director del Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares, parte del NIH, le pidió muestras de sangre y de líquido cefalorraquídeo. Posteriormente, la Sra. Dressen viajó a al NIH en Bethesda (estado de Maryland), y le diagnosticaron una neuropatía postvacunal y síndrome de taquicardia ortostática postural grave, o POTS. La trataron con inmunoglobulina intravenosa, una infusión de anticuerpos de donantes sanos capaz de modular una respuesta inmunitaria hiperactiva.

El tratamiento le ayudó, pero persistieron los síntomas, que aumentaban y disminuían. Se enteró de que muchas otras personas experimentaron síntomas similares después de recibir la vacuna y decidió organizar grupos de apoyo por Internet, pero Facebook los cerró por considerar que la información era errónea e iba en contra de su política de impedir la diseminación de información que "pueda contribuir al riesgo de daño físico inminente, incluyendo al riesgo de que las personas contraigan o propaguen una enfermedad nociva o rechacen una vacuna asociada", incluyendo "afirmaciones sobre la seguridad o los efectos secundarios graves de las vacunas covid-19", aunque sean veraces.

Frustrada con Facebook y con el gobierno, la Sra. Dressen lanzó React19, "organización sin ánimo de lucro, con base científica, que ofrece apoyo económico, físico y emocional" a personas que sufrieron reacciones graves tras recibir las vacunas covid. React19 cuenta con más de 21.000 miembros en EE UU y otros 20.000 en 24 organizaciones internacionales asociadas".

La Sra. Dressen y otros han presionado a los NIH, a los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) y a la FDA para que ayuden a los médicos a reconocer sus síntomas, y los pacientes no se sientan rechazados y puedan obtener la atención médica que necesitan.

Periodistas del WSJ entrevistaron a miembros de React19, quienes afirmaron que las autoridades de salud no han sido transparentes, y mientras en privado expresaban preocupación, no hicieron manifestaciones públicas ni cumplieron sus promesas de investigar a fondo los efectos secundarios. En otras palabras, parece que, en su interés en promover la vacunación, restaron importancia a los eventos adversos. Esto no solo contribuyó a retrasar el diagnóstico y tratamiento de los afectados, sino que también les ocasionó gastos. Por el tratamiento mensual con inmunoglobulina intravenosa, la Sra. Dressen tenía que pagar US\$2.200 de su propio bolsillo.

La Sra. Dressen se puso en contacto con funcionarios de la FDA, incluyendo Peter Marks, director del Centro de Evaluación e Investigación Biológica, responsable de supervisar las vacunas. Sin embargo, estos le pasaron la responsabilidad a los NIH, y según la Sra. Dressen los funcionarios de los NIH no pueden absorber toda la carga.

Los afectados tuvieron problemas en entender el papel de los patrocinadores de las vacunas. Un médico de los NIH les dijo que "Normalmente, es responsabilidad de los fabricantes investigar y tratar los efectos secundarios". A lo que replicaron "¿Dónde están los fabricantes de vacunas en todo esto? ¿Ha intentado ponerse en contacto con ellos? No puede ser responsabilidad del gobierno ocuparse de ellos. Son una empresa con ánimo de lucro y deberían ser ellos los que asumieran el costo. ¿No cree?"

La Sra. Dressen dice que AstraZeneca le ofreció US\$1.243,30 si renunciaba a "cualquier reclamación adicional". Ella lo rechazó. AstraZeneca dice que se trataba de un reembolso por los gastos médicos y las pruebas, y no de un acuerdo legal, y que sus expertos independientes determinaron que la lesión no estaba relacionada con la vacuna.

Otros miembros de React19 dijeron haber tenido eventos adversos a las vacunas de Pfizer y Moderna, pero no recibieron respuesta de las empresas. Un portavoz de Pfizer dijo que su "equipo médico evalúa y revisa minuciosamente la documentación médica para comprender mejor el acontecimiento", y que "los informes se comparten regularmente con las autoridades reguladoras y de salud federales y a nivel mundial para su posterior revisión". Moderna no respondió a las solicitudes de comentarios.

El Programa de Compensación de Lesiones por Contramedidas de EE UU, que cubre las vacunas y tratamientos utilizados durante emergencias de salud pública, ha recibido 11.686

reclamaciones relacionadas con covid, de las cuales sólo 23 han sido consideradas aptas para recibir compensación. Los miembros de React19 afirman que sus reclamaciones están siendo revisadas o han sido rechazadas.

En otoño de 2021, mientras algunos estadounidenses se resistían a vacunarse, la administración Biden exigió que los trabajadores de la salud y los empleados de grandes empresas se vacunaran, aunque se sabía que las vacunas no prevenían la infección, los funcionarios afirmaron que había que emitir un mandato para garantizar "la seguridad y la salud de los empleados".

Mientras tanto, los funcionarios de la FDA y de los NIH recibían informes de efectos secundarios graves, incluso de profesionales médicos como Danice Hertz, una gastroenteróloga de 66 años de Santa Mónica, California.

La Dra. Hertz recibió su primera dosis de Pfizer el 23 de diciembre de 2020. A los 30 minutos, su cara empezó a arder y sentía hormigueo, tenía visión borrosa y mareos. Se automedicó, pero sus síntomas fueron empeorando. Tras consultar a dos docenas de médicos de todo el país, incluyendo neurólogos, le diagnosticaron neuropatía de fibra pequeña, tinnitus, disautonomía, POTS y síndrome de activación de mastocitos, una enfermedad que provoca síntomas alérgicos graves que afectan a múltiples partes del cuerpo.

El 4 de febrero de 2021, se topó con un artículo de *Neurology Today* en el que Anthony Fauci intentaba corregir su recomendación previa de que las personas con antecedentes de síndrome de Guillain-Barré, un trastorno en el que el sistema inmunitario ataca al sistema nervioso, no se debían vacunar porque podría desencadenar una recurrencia. Esta recomendación iba en contra de las de los CDC, por lo que el Dr. Fauci declaró a *Neurology Today* "En cuanto salieron las recomendaciones de los CDC, empecé a aconsejar a la gente de acuerdo con ellas. Me retracto".

La Dra. Hertz escribió en un comentario al artículo de Fauci en el que describía sus síntomas y dijo "A pesar de mis múltiples informes a Pfizer, los CDC y la FDA, nadie ha reconocido mi complicación ni ha informado de ella... Me pregunto cuántos otros casos hay como el mío". La FDA sí ha informado de una relación entre la vacuna de Johnson & Johnson y el síndrome de Guillain-Barré.

Añadió que presentó nueve informes al Vaccine Adverse Event Reporting System, o Vaers, el sistema de vigilancia gubernamental que se supone que rastrea los posibles efectos secundarios, y "nadie se ha puesto en contacto conmigo". También presentó informes a Pfizer, que, según ella, no respondió.

Dos semanas después de publicar su comentario, recibió un correo electrónico de una mujer que había experimentado síntomas similares, y aunque había presentado un informe Vaers y se había puesto en contacto con el Dr. Marks, del Centro de Biológicos de la FDA, tampoco recibió respuesta.

La Dra. Hertz recibió más correos electrónicos, incluyendo uno de la Sra. Dressen, y organizaron una lista de correo electrónico y más tarde un grupo de Facebook. En marzo, la Dra. Hertz

también se puso en contacto con los médicos de los NIH y envió su historia clínica y los resultados de laboratorio. En ese momento se habían notificado más de 1.000 efectos secundarios neurológicos en Vaers,

Durante los meses siguientes, el Dr. Hertz y la Sra. Dressen remitieron a los miembros de su grupo a los NIH, y sus neurólogos revisaron los historiales médicos de los pacientes y les ayudaron a obtener tratamiento. Los científicos de los NIH validaban en privado sus lesiones, pero los líderes no los reconocían. El 24 de mayo de 2021, la Sra. Dressen envió un correo electrónico a Janet Woodcock, entonces comisionada en funciones de la FDA, adjuntando cartas de otros 17 pacientes en las que detallaban sus problemas del sistema nervioso tras recibir la vacuna. La Dra. Woodcock respondió: "Nos tomamos muy en serio sus experiencias y estamos evaluando todos los informes de efectos adversos asociados a la vacunación. Haré un seguimiento con las personas que investigan este tipo de afecciones". Y añadió: " Realmente no es posible ofrecer una buena atención médica sin entender lo que les pasa a los pacientes".

La correspondencia entre los funcionarios de la FDA y los miembros de React19 continuó. La Dra. Woodcock respondió a cada uno de los correos electrónicos de la Sra. Dressen con compasión y promesas de investigar. El Dr. Marks también aseguró repetidamente a la Sra. Dressen que la agencia estaba investigando y que sus sistemas de información identificarían "señales de seguridad".

El 9 de enero de 2022, la Sra. Dressen envió a los funcionarios de la FDA un correo electrónico con 850 informes de casos y artículos de revistas médicas sobre reacciones adversas graves a las vacunas. Señaló que la agencia europea responsable de regular las vacunas en octubre de 2021 había identificado a las paratesias como un posible efecto secundario de la vacuna de Pfizer.

La Sra. Dressen siguió enviando al Dr. Marks investigaciones publicadas sobre efectos adversos neurológicos, y el Dr. Marks siguió asegurándole que la FDA estaba investigando. Los responsables de la FDA se reunían periódicamente con los miembros de React19. "Nos hablaban de boquilla una y otra vez", afirma la Dra. Hertz.

"A la FDA le gusta decir que no hay señal de seguridad en los datos de Vaers, pero el problema es que no son completos", dijo la Dra. Joel Wallskog, miembro de React19 que practicó cirugía ortopédica en Wisconsin antes de tener una reacción neurológica tras recibir una dosis de la vacuna de Moderna.

Dado que Vaers se basa en la autoinformación, es a la vez insuficiente y excesivamente inclusivo. Algunas personas no notifican reacciones adversas probablemente atribuibles a las vacunas, mientras que otras notifican acontecimientos que probablemente no estén relacionados. La Dra. Wallskog afirma que se debería obligar a los profesionales de la salud a notificar los posibles efectos adversos a Vaers, independientemente de si creen que se deben a la vacuna o no. Los pacientes también pueden notificar bajo diferentes epígrafes. Sin embargo, una revisión de React19 descubrió que el 12% de los informes Vaers presentados por sus miembros habían sido eliminados y el 22%

carecían de un número de identificación permanente, por lo que no eran visibles públicamente.

Un portavoz de los CDC dice que "todos los informes a Vaers están disponibles públicamente y pueden ser examinados", pero "debido a la privacidad y la confidencialidad, los CDC no pueden confirmar qué informes han sido revisados y qué reveló la revisión". El CDC dice que solicita y revisa las historias clínicas de todos los informes clasificados como graves (es decir, los que resultan en muerte, enfermedad potencialmente mortal, hospitalización o prolongación de la hospitalización, discapacidad permanente, anomalías congénitas o defectos de nacimiento).

"Vaers no está diseñado para determinar si la vacuna causó el evento adverso reportado", dice el portavoz de los CDC. "La determinación de la causa de los eventos adversos graves la realizan los proveedores de atención médica". Pero los miembros de React19 dicen que los CDC no dieron seguimiento a sus quejas.

Los síntomas neurológicos postvacunales son relativamente raros, y es casi imposible concluir si fueron causados por las vacunas. Algunos pacientes infectados con covid desarrollaron trastornos neurológicos tras la enfermedad. No está claro si estos síntomas son más frecuentes tras la vacunación o la infección, o si se han vuelto más frecuentes durante la pandemia.

En EE UU se han administrado más de 600 millones de dosis de las vacunas de Pfizer y Moderna, por lo que aunque solo hubiera un efecto adverso entre 100.000 se esperarían 6.000 casos. Las afecciones neurológicas postvacunales parecen ser más frecuentes en mujeres jóvenes y de mediana edad, que es el grupo demográfico más propenso a las enfermedades autoinmunes.

Es posible que las vacunas sean la causa próxima pero no la raíz del problema, en pacientes con predisposiciones genéticas subyacentes. Esa hipótesis se ve reforzada por el estudio que los NIH publicaron en un documento preimpreso el 17 de mayo de 2022. Los 23 pacientes estudiados tenían una edad media de 40 años y 21 eran mujeres. El documento concluye " tras la vacunación contra el SARS-CoV-2 pueden aparecer una variedad de síntomas neuropáticos y en algunos pacientes podría ser un proceso inmunomediado". En un artículo publicado el 25 de abril de 2023 en la revista *Neurology*, autores de los NIH escriben "hay una gran necesidad de realizar investigaciones para identificar los factores subyacentes y los mecanismos

subcelulares que provocan las manifestaciones neurológicas de las vacunas".

La Sra. Dressen dice que los científicos del NIH dejaron de comunicarse con los miembros de React19 a finales de 2021. "Lo sentimos, no tenemos ningún ensayo clínico con complicaciones relacionadas con las vacunas. Es mejor que estos pacientes reciban atención de sus médicos locales", escribió el médico del NIH a la Sra. Dressen el 15 de diciembre de 2021.

Los NIH dicen que la FDA y los CDC son los más capacitados para abordar las preguntas y preocupaciones sobre los posibles efectos secundarios de la vacuna, y que su centro clínico es un hospital de investigación, no un centro médico de atención.

Los funcionarios de la FDA siguieron reuniéndose y carteándose con los miembros de React19 hasta diciembre de 2022, pero todavía no han advertido al público sobre las posibles complicaciones neurológicas relacionadas con la vacuna. "La FDA nos ha hecho muchas, muchas promesas, y creo que han cumplido una o dos", afirma Dressen. Los funcionarios de salud pública, añade, han engañado al público al afirmar que tienen un sistema robusto para identificar eventos adversos raros de la vacuna: "Confiaba en que estos programas que mencionan al público existieran, pero no es así".

Puede que los funcionarios estén preocupados por si el reconocimiento de los efectos secundarios graves alimenta la oposición y las dudas sobre las vacunas. Pero la falta de transparencia sólo puede alimentar la desconfianza del público. Y la falta de reconocimiento "nos ha generado un daño colateral adicional", afirma Dressen.

Un resquicio de esperanza es que el trabajo de abogacía está dando sentido a las vidas de los que se han visto perjudicados. "Trabajaba de 12 a 14 horas diarias como médico", dice la Dra. Hertz, "Ahora tengo un nuevo trabajo: defender a los perjudicados, ayudarles a recibir atención médica y tratamiento. La gente se pone en contacto conmigo todos los días. Así que siento que estoy ayudando y utilizando mi formación médica para ayudar a la gente. Este nuevo trabajo me ha salvado la vida".

Fuente Original

1. Finley A. Officials Neglect Covid Vaccines' Side Effects Resumir x Etica x Politcas. WSJ, 12 de mayo de 2023. <https://www.wsj.com/articles/the-covid-vaccines-neglected-side-effects-neuropathy-nih-fda-cdc-transparency-react19-8afa87b1>

Intentamos mejorar el etiquetado/ficha técnica de la vacuna del covid, pero la FDA dijo: "No, gracias"

(We tried to improve COVID vaccine labeling — the FDA said 'no thanks')

Doshi P, Wastila L, Witzak K,

The Hill, 9 de junio de 2023

<https://thehill.com/opinion/healthcare/4037145-we-tried-to-improve-covid-vaccine-labeling-the-fda-said-no-thanks/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (3)*

Tags; pandemia, covid, politización de la FDA, FDA no responde a criterios técnicos, informar al ciudadano sobre las vacunas, respuesta a la pandemia, vacunas covid, eventos adversos por vacunas covid, etiquetas de medicamentos incompletas

Los proveedores de servicios médicos confían en el etiquetado/ficha técnica de los productos para obtener información precisa, imparcial y actualizada sobre los productos médicos. Pero las etiquetas de las vacunas contra el covid-19 de Pfizer y Moderna, que se están utilizando y han sido aprobadas

por la FDA, son obsoletas, engañosas y están desconectadas de las agencias reguladoras de otros países. Se piense lo que se piense de las vacunas iniciales, la gente está recibiendo los refuerzos de forma indefinida y en base a escasa información confiable sobre los avances científicos.

Por ejemplo, considere la continua incertidumbre sobre si las vacunas reducen la transmisión del virus. Pedimos a la FDA que aclarara en el etiquetado/ficha técnica que no hay evidencias sustanciales de que las vacunas de ARNm reduzcan la transmisión del virus. Esta fue una petición fácil, puesto que la FDA ha declarado en repetidas ocasiones que la eficacia contra la transmisión sigue sin haberse probado. La agencia lo dijo en diciembre de 2020, cuando autorizó las vacunas por primera vez, y lo repitió en agosto de 2021, cuando aprobó completamente la vacuna de Pfizer. Hoy en día, la agencia sigue afirmando en su página web: "Aunque se espera que así sea, la comunidad científica aún no sabe si la vacuna Comirnaty reducirá dicha transmisión".

La transmisión del virus es solo una de las múltiples cuestiones relacionadas con las vacunas para las que la FDA no ha actualizado el etiquetado/ficha técnica de los productos.

En enero, varios de nosotros —actuales y antiguos asesores de la FDA y académicos de todo el país— intentamos solucionar este problema solicitando a la FDA que hiciera cambios fundamentales en las etiquetas oficiales de los productos. Pero cuatro meses después, en una carta de respuesta de 33 páginas, la agencia rechazó casi todas las peticiones.

Al hacerlo, la FDA incumplió las pautas marcadas por otras agencias reguladoras, como las de Europa y Japón. Por ejemplo, citamos el hecho de que la agencia europea incluyera el sangrado menstrual abundante como posible reacción adversa a la vacuna en la información del producto. La respuesta de la FDA fue una versión refinada de "¡a quién le importa!". "Las expectativas y normativas de las agencias reguladoras extranjeras, respecto a los etiquetados/fichas técnicas de los productos, pueden diferir de las de la FDA de EE UU", escribió la agencia. La FDA también dijo que la EMA no había demostrado la causalidad entre la vacuna y ese efecto secundario.

La FDA tampoco advirtió sobre el riesgo documentado de muerte súbita, a pesar de que la miocarditis es ahora un efecto secundario bien reconocido, especialmente entre los hombres jóvenes. Para fundamentar la adición de "muerte súbita" en el etiquetado/ficha técnica del producto, señalamos múltiples estudios sobre autopsias en las que se había detectado una miocarditis letal asociada a la vacunación. (Desde que hicimos nuestra solicitud el viernes pasado se publicó otro estudio de este tipo, en el que participaron como coautores representantes de salud pública en Corea, y en el que se encontraron ocho casos de muerte súbita cardíaca atribuible a la miocarditis, relacionada con la vacunación contra el covid-19).

La FDA volvió a rechazar nuestra petición, argumentando que las pruebas "no eran suficientes para demostrar una relación causal entre la muerte súbita cardíaca y la vacunación", declarando que "otras causas de muerte podrían pasar desapercibidas en una autopsia".

La legislación federal exige que el etiquetado del producto enumere las reacciones adversas que los destinatarios podrían experimentar. Por supuesto, no es necesario que todos los tipos de efectos adversos notificados en el período posterior a la comercialización figuren en la etiqueta (ya que algunos pueden ser totalmente fortuitos), sino "solo aquellos efectos adversos para los que exista algún fundamento que permita pensar que existe una relación causal".

Teniendo esto en cuenta, pedimos a la FDA que añadiera siete tipos de efectos adversos al etiquetado/ficha técnica del producto: síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C o *multisystem inflammatory syndrome in children*), embolia pulmonar, muerte súbita cardíaca, trastornos neuropáticos y autonómicos, disminución de la concentración de esperma, sangrado menstrual abundante y detección de ARNm de la vacuna en la leche materna.

Para cada uno de estos casos, existen ciertas razones para creer que existe una relación causal. En el caso del síndrome inflamatorio multisistémico en niños —un acontecimiento médico grave que requiere hospitalización—, un estudio publicado por autores de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) y la FDA identificó a seis niños que, tras la vacunación, desarrollaron síndrome inflamatorio multisistémico, que no podía explicar por motivos diferentes al de haber recibido la vacuna. (Los niños no tenían indicios de infección por SARS-CoV-2, antecedentes de síndrome inflamatorio multisistémico, ni otros diagnósticos).

La FDA rechazó nuestra petición, argumentando una vez más que no se había establecido definitivamente la causalidad. En otras palabras, la FDA no sigue sus propias normas. Al negarse a añadir estos efectos adversos a la etiqueta, la FDA aplica la más estricta de las normas (demostrar la causalidad), contradiciendo la legislación federal que exige utilizar el estándar de "ciertos fundamentos para creer".

¿Es posible que la FDA no haya leído la parte de la ley federal que deja claro que "no es necesario que se haya establecido definitivamente una relación causal" antes de emitir una advertencia? Ciertamente, siempre se deben tener en cuenta explicaciones alternativas para las reacciones adversas que se observen. Pero probar la causalidad al 100% es un estándar casi imposible de cumplir, y las publicaciones revisadas por pares que citamos cumplieron ampliamente la norma probatoria de "ciertos fundamentos para creer".

En cuanto a si las vacunas bloquean la transmisión del virus, pensamos que era bastante obvio que existiera una gran confusión por parte de la población sobre lo que las vacunas podían y no podían hacer. Hicimos referencia a los mensajes de los líderes de salud pública. Anthony Fauci, hasta hace poco director del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas, declaró que la vacuna convierte a los individuos en "callejones sin salida" para el virus, y Rochelle Walensky, directora de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), declaró que "las personas vacunadas no son portadoras del virus".

Este tipo de mensajes crea malentendidos generalizados sobre lo que estos productos pueden y no pueden hacer exactamente, e

instamos a la FDA a utilizar el etiquetado/ficha técnica de los productos para ayudar a aclarar las cosas.

Pero la FDA replicó alegando que habíamos elegido "declaraciones selectivas" al citar a Fauci y Walensky. "Su petición tampoco tiene en cuenta las declaraciones compensatorias realizadas por algunos de estos funcionarios". "El Dr. Fauci declaró que las vacunas no fueron desarrolladas para proteger contra la infección, y el Dr. Walensky declaró que las altas cargas virales en individuos vacunados 'sugieren un mayor riesgo de transmisión'". Mientras tanto, el sitio web de los CDC continúa informando a la gente que las vacunas son eficaces para "limitar la propagación del virus".

A pesar de todos los mensajes contradictorios, la FDA parece creer que el público tiene las cosas claras. "No nos convence la idea de que exista confusión generalizada al respecto", afirmó la agencia.

Sin embargo, la FDA sí aprobó un punto: nuestra petición de añadir datos sobre los resultados de los ensayos aleatorizados de

los fabricantes sobre los refuerzos bivalentes. Pero había un problema: solo podía hacerlo para la vacuna de Pfizer. Para Moderna, la FDA dijo que no podía poner al día a los proveedores de atención médica porque "la FDA no había llevado a cabo una evaluación de los datos". Sin embargo, parece que la agencia no tiene ningún problema en autorizar y recomendar este refuerzo, cosa que empezó a hacer desde agosto pasado.

La doble moral de la FDA —no advertir de los daños potenciales y, al mismo tiempo, no hacer nada para impedir que una agencia hermana haga afirmaciones sin comprobar si lo que dicen sobre los beneficios es cierto— perjudica a los pacientes y debilita la confianza del público en las instituciones gubernamentales creadas para actuar en su interés.

El etiquetado de los productos debe ser informativo y preciso, no publicitario. La ley lo exige, y cumplir la ley no debería ser opcional.

Los CDC y la FDA identifican una señal preliminar en seguridad de la vacuna covid-19 en personas de 65 años o más

(CDC and FDA Identify Preliminary COVID-19 Vaccine Safety Signal for Persons Aged 65 Years and Older)

FDA, 31 de mayo 2023

<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/cdc-and-fda-identify-preliminary-covid-19-vaccine-safety-signal-persons-aged-65-years-and-older>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (3)*

Tags: eventos adversos de la vacuna covid, covid, pandemia, vacunas en adultos mayores, vacuna Pfizer-BioNTech, accidente cerebrovascular isquémico

En la reunión del 19 de abril de 2023 del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) presentaron los datos de los análisis adicionales relacionados con una señal preliminar de seguridad tras la vacuna del covid-19 actualizada (bivalente) de Pfizer-BioNTech a personas de 65 años que se detectó a través del sistema de monitoreo de seguridad, conocido como VSD o Vaccine Safety Datalink. No se han observado resultados similares en otros sistemas de vigilancia de la seguridad. A medida que ha pasado el tiempo y se han acumulado más datos de seguridad, el hallazgo inicial ha disminuido, y los científicos creen que factores no relacionados con la vacunación podrían haber contribuido al hallazgo inicial. Las pruebas actuales no apoyan la existencia de un problema con la seguridad. La FDA y los CDC seguirán evaluando los datos a medida que estén disponibles e informarán al público cuando sea necesario.

13 de enero de 2023

La transparencia y la seguridad de las vacunas son prioridades absolutas para los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) y la FDA. Las agencias gubernamentales estadounidenses utilizan múltiples sistemas complementarios de monitoreo de la seguridad para ayudar a detectar posibles señales de seguridad de las vacunas y otras contramedidas médicas lo antes posible, y facilitar la investigación adicional, según proceda. A menudo, estos sistemas de seguridad detectan señales

que podrían deberse a factores no relacionados con la vacuna misma.

Todas las señales requieren una investigación más profunda y su confirmación en estudios epidemiológicos formales. Cuando un sistema detecta una señal, se consulta a los demás sistemas de monitoreo de seguridad para validar si la señal representa un problema real con respecto a la vacuna o si se puede determinar que no tiene relevancia clínica.

Tras la disponibilidad y el uso de las vacunas del covid-19 actualizadas (bivalentes), el VSD de los CDC, un sistema de monitoreo casi en tiempo real, cumplió los criterios estadísticos para solicitar una investigación adicional sobre si existía un problema de seguridad de accidente cerebrovascular isquémico en personas de 65 años o más, que recibieron la vacuna bivalente del covid-19 de Pfizer-BioNTech. La investigación realizada como respuesta rápida a la señal en el VSD cuestionó si las personas de 65 años o más que habían recibido la vacuna bivalente del covid-19 de Pfizer-BioNTech tenían más probabilidades de sufrir un accidente cerebrovascular de tipo isquémico durante los 21 días posteriores a la vacunación, en comparación con los 22-42 días posteriores a la vacunación.

Esta señal preliminar no se ha identificado con la Vacuna de Moderna covid-19, bivalente. También puede haber otros factores de confusión que contribuyan a la señal identificada en el VSD, que merezcan una investigación más profunda. Además, es importante señalar que, hasta la fecha, ningún otro sistema de seguridad ha mostrado una señal similar, y múltiples análisis posteriores no han validado esta señal:

- Un gran estudio de vacunas actualizadas (bivalentes) (de Pfizer-BioNTech y Moderna) que utilizó la base de datos de los Centros de Servicios de Medicare y Medicaid, no reveló ningún aumento en el riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular isquémico.
- Un estudio preliminar, que utilizó la base de datos de Asuntos de los Veteranos (Veterans Affairs), no registró un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular isquémico después de la administración de una vacuna actualizada (bivalente).
- El Sistema de Notificación de Efectos Adversos a las Vacunas (VAERS o Vaccine Adverse Event Reporting System), gestionado por los CDC y la FDA, no ha observado un aumento en la notificación de accidentes cerebrovasculares isquémicos tras la vacuna actualizada (bivalente).
- La base de datos de seguridad global de Pfizer-BioNTech no ha registrado una señal de accidente cerebrovascular isquémico con la vacuna actualizada (bivalente).
- Otros países no han observado un aumento en el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico con las vacunas actualizadas (bivalentes).

Aunque actualmente la totalidad de los datos sugiere que es muy poco probable que la señal en el VSD represente un verdadero riesgo clínico, creemos que es importante compartir esta información con el público, como lo hemos hecho en el pasado [1], cuando uno de nuestros sistemas de monitoreo de seguridad detecta una señal. Los CDC y la FDA seguirán evaluando datos adicionales de estos y otros sistemas de seguridad de vacunas. Estos datos y análisis adicionales se discutirán en la próxima reunión del 26 de enero [2] del Comité Asesor de Vacunas y Productos Biológicos Relacionados de la FDA.

No se recomienda ningún cambio en las prácticas de vacunación. Los CDC siguen recomendando que todas las personas, a partir de los 6 meses de edad, se mantengan al día con la vacunación contra el covid-19; esto incluye a las personas que actualmente reúnen los requisitos para recibir una vacuna actualizada (bivalente). Mantenerse al día con las vacunas es la herramienta más eficaz que tenemos para reducir las muertes,

hospitalizaciones y enfermedades graves por covid-19, como ya se ha demostrado en múltiples estudios realizados en EE UU y otros países:

- Los datos [3] han demostrado que la vacuna actualizada contra el covid-19 reduce el riesgo de hospitalización por dicha enfermedad casi el triple de veces, en comparación con el riesgo de aquellos que se vacunaron previamente, pero que aún no han recibido la vacuna actualizada.
- Los datos [4] han demostrado que la vacuna covid-19 actualizada también reduce el riesgo de muerte por la enfermedad en casi 19 veces menos, en comparación con el riesgo de aquellos que no están vacunados.
- Otros datos [5] preliminares procedentes de fuera de EE UU han demostrado que la vacuna bivalente aporta más del 80% de protección contra los casos de enfermedad grave y muerte, en comparación con los que no han recibido la vacuna bivalente.

Referencias

1. Food and Drug Administration. Initial Results of Near Real-Time Safety Monitoring of COVID-19 Vaccines in Persons Aged 65 Years and Older. July 12, 2021. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/initial-results-near-real-time-safety-monitoring-covid-19-vaccines-persons-aged-65-years-and-older>
2. Food and Drug Administration. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee January 26, 2023 Meeting Announcement. January 26, 2023. <https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/vaccines-and-related-biological-products-advisory-committee-january-26-2023-meeting-announcement>
3. New Hospital Admissions of Patients with Confirmed COVID-19, United States. *Centers for Disease Control and Prevention*. (n.d.). <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#new-hospital-admissions>
4. Rates of COVID-19 Cases and Deaths by Vaccination Status. *Centers for Disease Control and Prevention*. (n.d.). <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#rates-by-vaccine-status>
5. Arbel, R., Peretz, A., Sergienko, R., Friger, M., Beckenstein, T., Yaron, S., Hammerman, A., Bilenko, N., & Netzer, D. Effectiveness of the bivalent mRNA vaccine in preventing severe COVID-19 outcomes: an observational cohort study. *Social Science Research Network*. 2022. <https://doi.org/10.2139/ssrn.4314067>

Notificación de casos de miocarditis tras la aplicación de vacunas de ARNm contra el covid-19, entre diciembre de 2020 y agosto de 2021 en EE UU

(*Myocarditis Cases Reported After mRNA-Based COVID-19 Vaccination in the US From December 2020 to August 2021*)

Oster ME, Shay DK, Su JR, et al.

JAMA, 2022;327(4):331–340. doi:10.1001/jama.2021.24110

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2788346> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (3)*

Tags: miocarditis postvacunal, eventos adversos de las vacunas covid, ARNm, vacunas de ARNm, BNT162b2

Puntos clave

Pregunta. ¿Cuál es el riesgo de miocarditis tras la aplicación de la vacuna ARNm contra el covid-19 en EE UU?

Hallazgos. En este estudio descriptivo de 1.626 casos de miocarditis en un sistema nacional de notificación pasiva, las

tasas brutas de notificación, en los 7 días siguientes a la vacunación, superaron las tasas esperadas en múltiples estratos de edad y sexo. Las tasas de casos de miocarditis fueron más elevadas tras la segunda dosis de vacunación en varones adolescentes de 12 a 15 años (70,7 por millón de dosis de la vacuna BNT162b2), en varones adolescentes de 16 a 17 años (105,9 por millón de dosis de la vacuna BNT162b2) y en varones jóvenes de 18 a 24 años (52,4 y 56,3 por millón de dosis de la

vacuna BNT162b2 y de la vacuna mRNA-1273, respectivamente).

Significado. Basándose en los informes de vigilancia pasiva de EE UU, el riesgo de miocarditis se incrementó en múltiples estratos de edad y sexo, después de recibir vacunas de ARNm contra el covid-19, y fue mayor después de la segunda dosis de la vacuna en varones adolescentes y hombres jóvenes.

Resumen

Importancia. La vacunación contra el covid-19 proporciona beneficios claros para la salud pública, pero también conlleva posibles riesgos. Los riesgos y casos de miocarditis, tras la vacunación contra el covid-19, no están claros.

Objetivo. Describir las notificaciones de miocarditis y sus tasas de notificación tras la aplicación de la vacuna de ARNm contra el covid-19, en EE UU.

Diseño, entorno y participantes. Estudio descriptivo de informes de miocarditis al Sistema de Notificación de Eventos Adversos a las Vacunas (VAERS), que ocurrieron después de la administración de la vacuna ARNm contra el covid-19, entre diciembre de 2020 y agosto de 2021, en 192 405 448 individuos mayores de 12 años en EE UU; los datos fueron procesados por VAERS el 30 de septiembre de 2021.

Exposiciones. Vacunación con BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) o mRNA-1273 (Moderna).

Resultados y medidas principales. Las notificaciones de miocarditis al VAERS se adjudicaron a todos los grupos de edad y se resumieron. Se calcularon las tasas brutas de notificación en todos los estratos de edad y sexo. Las tasas esperadas de miocarditis por edad y sexo se calcularon utilizando los datos de facturas de 2017 a 2019. Para las personas menores de 30 años, se realizaron revisiones de historiales clínicos y entrevistas con médicos para describir la presentación clínica, los resultados de las pruebas diagnósticas, el tratamiento y los primeros resultados.

Resultados. Entre las 192 405 448 personas que recibieron un total de 354 100 845 vacunas de ARNm contra el covid-19 durante el período de estudio, se notificaron 1991 casos de miocarditis al VAERS, y 1626 de ellos cumplían con la definición de caso de miocarditis. La edad promedio de las personas con miocarditis fue de 21 años (IQR, 16-31 años), y el tiempo promedio transcurrido hasta la aparición de los síntomas fue de 2 días (IQR, 1-3 días). De los casos de miocarditis en los que se notificó el sexo, el 82% se produjeron en varones. Las tasas brutas de notificación de casos de miocarditis, en los 7 días siguientes a la vacunación con covid-19, sobrepasaron las tasas esperadas de miocarditis en múltiples estratos de edad y sexo. Las tasas de miocarditis fueron más altas después de la segunda dosis de la vacuna en varones adolescentes de 12 a 15 años (70,7 por millón de dosis de la vacuna BNT162b2), en varones adolescentes de 16 a 17 años (105,9 por millón de dosis de la vacuna BNT162b2) y en varones jóvenes de 18 a 24 años (52,4 y 56,3 por millón de dosis de la vacuna BNT162b2 y la vacuna ARNm-1273, respectivamente). Hubo 826 casos de miocarditis entre los menores de 30 años que disponían de información clínica detallada; de estos casos, 792 de 809 (98%) tuvieron niveles elevados de troponina, 569 de 794 (72%) tuvieron resultados anormales en el electrocardiograma y 223 de 312 (72%) tuvieron resultados anormales en la resonancia magnética cardíaca. Aproximadamente el 96% de las personas (784/813) fueron hospitalizadas y el 87% (577/661) de ellas recibieron alta hospitalaria tras la desaparición de sus síntomas. El tratamiento más frecuente fue con antiinflamatorios no esteroideos (589/676; 87%).

Conclusiones y relevancia. Según los informes de vigilancia pasiva de EE UU, el riesgo de miocarditis tras recibir vacunas de ARNm contra el covid-19 aumentó en múltiples estratos de edad y sexo y fue mayor en varones adolescentes y hombres jóvenes, tras la segunda dosis de vacuna. Este riesgo se debe considerar teniendo en cuenta los beneficios de la vacunación contra el covid-19.

Solicitudes y Retiros del Mercado

Crizanlizumab. El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) recomienda anular la autorización de comercialización condicional de Adakveo® (crizanlizumab)

(CHMP recommends revoking the conditional marketing authorization for Adakveo® [crizanlizumab])

Novartis, 26 de mayo de 2023

<https://www.novartis.com/news/chmp-recommends-revoking-conditional-marketing-authorization-adakveo-crizanlizumab>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (3)*

Tags: anticuerpo monoclonal humanizado anti-P-selectina en infusión, anemia falciforme, crisis vasooclusivas, STAND, SUSTAIN

Basilea- El Comité de Medicamentos de Uso Humano (*Committee for Medicinal Products for Human Use o CHMP*) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha recomendado la anulación de la autorización de comercialización condicional de crizanlizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado anti-P-selectina en infusión, que se administra una vez al mes y que está indicado para la prevención de las crisis vasooclusivas recurrentes (crisis de dolor) en pacientes mayores de 16 años con anemia falciforme.

La recomendación del CHMP se ha transmitido a la Comisión Europea (CE) de la que se espera una decisión final en un plazo aproximado de dos meses.

La recomendación de anular la autorización de comercialización condicional se basa en una revisión del crizanlizumab en virtud del art. 20 del Reglamento (CE) No. 726/20041, iniciada por la CE a raíz de los resultados del estudio de fase III, STAND (NCT03814746), el cual no demostró una diferencia estadísticamente significativa entre crizanlizumab 5mg/kg, o crizanlizumab 7,5mg/kg, y el placebo en las tasas anualizadas de

crisis vasooclusivas que ocasionaron una visita médica durante el primer año tras la aleatorización.

Los hallazgos del estudio STAND no coinciden con los resultados del estudio previo SUSTAIN (NCT01895361), que demostró la superioridad de crizanlizumab 5,0mg/ kg en comparación con el placebo. La eficacia de crizanlizumab también se ha demostrado mediante datos de estudios abiertos.

Es importante señalar que los resultados del estudio STAND no sugieren nuevos problemas con la seguridad de crizanlizumab. El perfil de seguridad general de crizanlizumab sigue siendo congruente con el perfil conocido de la dosis comercial de 5,0 mg/kg.

Aunque nos desilusiona la recomendación de anular la autorización de comercialización condicional de crizanlizumab en la Unión Europea, reconocemos que el estudio STAND no cumplió con una de las obligaciones específicas que se le impuso al otorgar la autorización de comercialización condicional.

Ningún paciente nuevo recibirá tratamiento con crizanlizumab en la Unión Europea. En el caso de los pacientes que actualmente estén tomando crizanlizumab, los profesionales de salud deben hablar con ellos sobre otras opciones de tratamiento.

Idhifa (mesilato de enasidenib): retiro del mercado y acceso para los que lo requieren

(IDHIFA [enasidenib mesylate] – Market Withdrawal and Continued Access)

Health Canada, 8 de junio de 2023-

<https://recalls-rappels.canada.ca/en/alert-recall/idhifa-enasidenib-mesylate-market-withdrawal-and-continued-access>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (3)*

Tags: enasidenib, tratamiento de la leucemia mieloide aguda, inhibidor de la enzima mutante IDH2

Productos afectados: Idhifa (enasidenib), comprimidos de 50 mg y 100 mg

Problema: En un estudio confirmatorio de fase 3 que evaluó la eficacia y la seguridad, Idhifa no logró demostrar una mejora en la SG (supervivencia general) en los pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) en fase avanzada, y con una mutación en los genes IDH2, en comparación con los regímenes de tratamiento con cuidados convencionales.

No inicie tratamiento con Idhifa en pacientes nuevos. Idhifa está disponible a través del SAP (programa de acceso especial o Special Access Programme) del ministerio de salud, Health Canada, para pacientes que requieren continuar con el tratamiento.

Audiencia: Profesionales de la salud, incluyendo a los hematólogos y hematólogos-oncólogos de hospitales y unidades especializadas en el uso de tratamientos contra el cáncer de la sangre, y las farmacias comunitarias que actualmente dispensan Idhifa.

Mensajes clave

- Idhifa se retirará del mercado canadiense el 30 de junio de 2023.

Nota de Salud y Fármacos. Una nota publicada en FiercePharma [1] especificó: En particular, Adakveo (crizanlizumab) no pudo reducir el número de crisis de dolor que ocasionaron una visita al médico. Los pacientes tratados con Adakveo sufrieron una media de 2,5 crisis de dolor que desembocaron en una visita al médico, durante el primer año de tratamiento, mientras que los pacientes del grupo placebo tuvieron una media de 2,3.

Otro punto en contra fue el número medio de crisis que requirieron una visita médica o tratamiento a domicilio, que fue de 4,7 en el grupo de Adakveo, en comparación con los 3,9 del grupo placebo.

El CHMP también analizó los datos de otros estudios, entre ellos, un programa de acceso controlado y datos de la práctica clínica que resultaron inútiles debido a las "diversas limitaciones" de los estudios, incluyendo la falta de un elemento de comparación, dijo el comité.

Referencia

1. Zoey Becker. EU regulators recommend yanking authorization for Novartis' sickle cell med Adakveo after phase 3 miss. FiercePharma, 26 de mayo de 2023 <https://www.fiercepharma.com/pharma/eu-regulators-recommend-yank-authorization-novartis-sickle-cell-med-adakveo-after-phase-3>

- En 2019, Idhifa (mesilato de enasidenib) fue autorizado en virtud de una Notificación de Cumplimiento con Condiciones (NOC/c) para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) refractaria o en recaída con una mutación de la enzima isocitrato deshidrogenasa-2 (IDH2).
- En un estudio confirmatorio de fase 3, Idhifa no demostró una mejora en la supervivencia global (SG), en comparación con los regímenes de tratamiento con cuidados convencionales. El perfil de seguridad permanece sin cambios.
- Se recomienda lo siguiente a los profesionales de salud:
 - NO iniciar Idhifa en nuevos pacientes
 - Discutir con sus pacientes si deben continuar o no el tratamiento con IDHIFA.
 - Aplicar para el Programa de Acceso Especial (SAP) de Health Canada con el fin de solicitar IDHIFA para pacientes que requieren continuar con el tratamiento.

Información general

Idhifa es un inhibidor de la enzima mutante IDH2. Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LMA refractaria o en recaída con una mutación IDH2.

En 2019, Idhifa se autorizó en virtud de una Notificación de Cumplimiento con Condiciones (NOC/c) basada en los resultados de un ensayo clínico de fase 2, abierto, de un solo

brazo, internacional y multicéntrico, con 105 pacientes adultos con LMA refractaria o en recaída con una mutación IDH2.

La prolongación de la autorización dependía de verificar el beneficio clínico en un estudio de fase 3, multicéntrico, abierto y aleatorizado (estudio confirmatorio), en el que se comparaba la eficacia y la seguridad de Idhifa con los regímenes de tratamiento convencionales en sujetos de la tercera edad con LMA en fase avanzada y una mutación IDH2. El estudio confirmatorio de fase 3 no demostró diferencias estadísticamente significativas en el criterio principal de valoración de la supervivencia general.

Por el momento, el beneficio clínico de Idhifa para el tratamiento de pacientes adultos con LMA en recaída o refractaria con una mutación IDH2 sigue sin confirmarse. El perfil de seguridad de Idhifa permanece sin cambios. Idhifa se retirará del mercado canadiense el 30 de junio de 2023.

Información para el consumidor

Idhifa es un medicamento de venta con receta que se utiliza para tratar la leucemia mieloide aguda (LMA) en adultos con un cambio particular (mutación) en la enzima "IDH2". La LMA es un tipo de cáncer que afecta a la médula ósea y puede causar problemas en la producción de células sanguíneas normales.

Idhifa se autorizó con condiciones, en base a evidencias prometedoras de eficacia clínica tras la revisión de Health Canada. El fabricante aceptó completar más estudios para garantizar que el fármaco funcionara como se esperaba.

En un estudio reciente, se administró Idhifa a pacientes en los que la LMA reaparecía (recaída) o no mejoraba con otro tratamiento (refractaria). Este estudio no logró demostrar que la Idhifa prolongara el tiempo de vida de estos pacientes.

Los pacientes deben hablar sobre cualquier duda o pregunta relativa a esta información con su profesional de salud. Los pacientes deben informar a su profesional de salud si experimentan algún efecto secundario mientras se les administra Idhifa.

Información para los profesionales de salud

Idhifa se retirará del mercado canadiense el 30 de junio de 2023. Se recomienda lo siguiente a los profesionales de salud:

- No iniciar Idhifa en pacientes nuevos.
- Compartir esta información con los pacientes que actualmente utilizan Idhifa, y considerar si deben continuar con el tratamiento. Considerar la posibilidad de proporcionar 60 días de terapia a cualquier paciente que continúe el tratamiento para permitir la transición al Programa de Acceso Especial (SAP).
- Presentar una solicitud al Programa de Acceso Especial (SAP) de Health Canada con el fin de pedir Idhifa para los pacientes que requieren continuar el tratamiento.

Mero Macho. Sanidad retira del mercado todos los productos Mero Macho por contener el principio activo de la Viagra

EFE

El Mundo, 19 abril 2023

<https://www.elmundo.es/ciencia-y-salud/salud/2023/04/19/64400424fc6c8358728b45d9.html>

Estos productos, potenciadores sexuales, contienen sildenafil, pero no se declara en el etiquetado y su presencia en el mercado es ilegal

La Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) ha retirado del mercado los productos 'Mero Macho' y 'Mero Macho Premium', un potenciador sexual que contiene sildenafil, el principio activo de la Viagra, pero que no se declara en el etiquetado, que indica engañosamente una serie de productos de origen vegetal.

El sildenafil está contraindicado en pacientes con infarto agudo de miocardio, angina inestable, angina de esfuerzo, insuficiencia cardíaca, arritmias incontroladas, hipotensión, hipertensión arterial no controlada, historial de accidente isquémico cerebral en pacientes con insuficiencia hepática grave y en personas con neuropatía óptica isquémica o trastornos hereditarios de la retina, señala la AEMPS.

Además, presenta interacciones con otros medicamentos, pudiendo reaparecer reacciones adversas de diversa gravedad como las cardiovasculares, ya que su consumo se ha asociado a infarto agudo de miocardio, angina, arritmia, palpitaciones, taquicardias, accidente cerebrovascular e incluso muerte súbita.

La AEMPS insiste en que estos productos se presentan como naturales, ocultando al consumidor su verdadera composición y dando información engañosa sobre su seguridad.

La presencia de sildenafil supone un riesgo para personas susceptibles de padecer reacciones adversas con el consumo de inhibidores de la PDE-5.

Dado que estos dos productos no han sido objeto de evaluación y autorización previa a su comercialización y siendo ilegal su presencia en el mercado, la AEMPS ha resuelto, como medida cautelar, la prohibición de su comercialización y su retirada del mercado.

olanzapina/samidorfano. No Usar: olanzapina/samidorfano (Lybalvi) para la esquizofrenia o el trastorno bipolar I*(Do Not Use: Olanzapine/Samidorphan (LYBALVI) for Schizophrenia or Bipolar I Disorder)**Worst Pills, Best Pills. Mayo de 2023*Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (3)***Tags: Lybalvi, antipsicótico olanzapina, antagonista opioide, samidorfano, sobredosis de opiáceos**

En mayo de 2021, la FDA aprobó el medicamento Lybalvi —una combinación del antipsicótico olanzapina y el antagonista opioide (fármaco bloqueador de opiáceos) samidorfano (nunca antes aprobado para uso humano)— para el tratamiento de la esquizofrenia en adultos [1, 2]. La FDA también aprobó Lybalvi para el tratamiento de adultos con trastorno bipolar I, solo o en combinación con valproato inyectable (disponible únicamente en genérico) o litio oral (Lithobid).

El fabricante de Lybalvi, Alkermes, afirma que la adición de samidorfano compensa el aumento de peso y otras enfermedades metabólicas que constituyen un distintivo de efectos adversos asociados con la olanzapina [3]. El Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen testificó en oposición a la aprobación de Lybalvi, debido a su eficacia cuestionable y a los datos de seguridad, especialmente porque el uso de samidorfano puede aumentar el riesgo de sobredosis de opiáceos [4]. En consecuencia, el Grupo de Investigación en Salud ha designado a Lybalvi como No Usar.

Antecedentes de la esquizofrenia y el trastorno bipolar I

La esquizofrenia [5] y el trastorno bipolar I [6] (antes conocido como depresión-maníaca) son dos formas graves de enfermedad mental que implican síntomas persistentes y debilitantes y, por lo general, disminución de las emociones y la energía (depresión) y, en el caso de la esquizofrenia, patrones de pensamiento y comportamientos marcadamente distorsionados, como delirios, alucinaciones, razonamiento ilógico y dificultades de atención y memoria.

Estos trastornos suelen ser crónicos y difíciles de tratar, pero los fármacos antipsicóticos, especialmente los de segunda generación (o atípicos) como la olanzapina (Zyprexa), se han convertido en un pilar en el tratamiento de la esquizofrenia, en el tratamiento aprobado por la FDA para el trastorno bipolar I y otros trastornos depresivos [7], y es una alternativa claramente más segura que los antipsicóticos de primera generación —los cuales conllevan un alto riesgo de sufrir un trastorno neurológico conocido como discinesia tardía, que se caracteriza por la repetición de movimientos involuntarios del cuerpo o cara— [7].

Por desgracia, los antipsicóticos de segunda generación, especialmente la olanzapina, aumentan el riesgo de enfermedades metabólicas —incluyendo el aumento de peso y la alteración del metabolismo del azúcar y las grasas—, que se sabe que incrementan el riesgo de otras enfermedades como la diabetes y las enfermedades cardiovasculares.

La combinación de samidorfano con olanzapina, para crear Lybalvi, se concibió como una forma de inhibir los conocidos y graves efectos adversos metabólicos de la olanzapina [9].

Eficacia de Lybalvi para mitigar los riesgos metabólicos de la olanzapina

El estudio clave citado por la FDA [10], que respalda la eficacia de Lybalvi para administrar el tratamiento con olanzapina, minimizando al mismo tiempo los efectos adversos metabólicos de ese fármaco, fue un ensayo clínico aleatorizado de doble ciego, de 24 semanas de duración [11].

El ensayo clínico aleatorizado de 24 semanas reveló que, en efecto, Lybalvi ralentizaba el aumento de peso asociado a la olanzapina, mas no lo erradicaba. Más concretamente, ese ensayo clínico pivotal reveló que entre los 266 sujetos aleatorizados para recibir Lybalvi, el aumento de peso promedio desde el inicio del ensayo (punto de partida) fue del 4,2%, en comparación con el 6,6% en los 272 sujetos aleatorizados para recibir únicamente olanzapina. Esto corresponde a una diferencia neta, en la ganancia media de peso desde el inicio, de solo el 2,4% atribuible a Lybalvi, frente al uso monoterapia con olanzapina —notablemente por debajo del umbral del 5% al 10% que la FDA utiliza para juzgar la eficacia clínica de los medicamentos para perder peso—.

Además, este mismo ensayo clínico no reveló ninguna ventaja de Lybalvi con respecto a otras medidas importantes de control metabólico, incluyendo la circunferencia de la cintura y los niveles de colesterol y azúcar en la sangre. En consecuencia, una reseña científica de 2022 concluyó que el Lybalvi "tiene un efecto limitado sobre el aumento de peso inducido por la medicación, el cual se asocia frecuentemente con la monoterapia con el antipsicótico olanzapina" [12].

Seguridad de Lybalvi

Además del aumento de peso y otros problemas metabólicos graves, la olanzapina conlleva muchos otros problemas de seguridad, incluyendo el riesgo de desarrollar presión arterial muy baja, convulsiones, deterioro cognitivo y motor, estreñimiento y sequedad de boca [13]. El etiquetado/ficha técnica del producto de olanzapina también contiene una advertencia de caja negra (la advertencia más destacada que exige la FDA) que advierte a los prescriptores y consumidores que el uso de olanzapina (y de cualquier antipsicótico) en pacientes de edad avanzada, que padezcan psicosis relacionada con la demencia, puede conducir a una muerte prematura.

La revisión de Lybalvi por parte de la FDA no reveló ninguna interacción adversa notable entre el samidorfano y la olanzapina, lo que significa que no se encontraron evidencias sólidas de un aumento de los efectos adversos de la olanzapina con el uso de Lybalvi (aunque en un estudio la somnolencia, fatiga y sequedad de boca fueron más frecuentes con Lybalvi que con la olanzapina sola) [14].

Sin embargo, el samidorfano, al ser un antagonista de los receptores opioides, aumenta el riesgo de problemas con los opioides durante y después de su uso. Entre esos problemas se incluye un mayor riesgo de analgesia inadecuada (necesidad de dosis más altas para obtener un alivio adecuado del dolor),

síndrome de abstinencia (síntomas negativos cuando se deja de tomar un opiáceo) y sobredosis (que puede provocar una disminución de la respiración, pérdida del conocimiento y muerte). En consecuencia, en el etiquetado/ficha técnica de Lybalvi se indica específicamente que el medicamento no se debe utilizar si el paciente está consumiendo opiáceos de forma legal (para el control del dolor u otra indicación autorizada) o ilegal, o si está en proceso de dejarlos de tomar [15].

La preocupación respecto al uso de Lybalvi en pacientes que toman opiáceos resulta especialmente relevante porque las personas con esquizofrenia o trastorno bipolar son más propensas que otras a utilizar opiáceos para el dolor y a desarrollar un trastorno por abuso de opiáceos. Los datos recopilados por la FDA y el fabricante de Lybalvi explicaron este punto detalladamente [16]. En concreto, en los documentos presentados al comité asesor de la FDA convocado para considerar la seguridad y eficacia de Lybalvi, el fabricante del fármaco citó datos que indicaban que aproximadamente el 5% de las personas diagnosticadas con esquizofrenia, y entre el 4% y el 9% de las que padecen trastorno bipolar I, han sido diagnosticadas formalmente con un trastorno por abuso de opiáceos, en comparación con solo el 1% al 2% de la población general de EE UU [17]. Además, la FDA citó su propia investigación sobre la utilización de fármacos, según la cual aproximadamente uno de cada cinco adultos de 18 a 64 años de edad que consumían olanzapina recibían al mismo tiempo recetas de opiáceos en servicios de atención ambulatoria o en centros de cuidados a largo plazo. El análisis de la FDA se basó en una revisión de los registros médicos de más de 1,6 millones de pacientes a los que se les recetó olanzapina en 2019.

Qué hacer

No debe utilizar Lybalvi para el tratamiento de la esquizofrenia o el trastorno bipolar I. Si actualmente está utilizando Lybalvi, no lo interrumpa bruscamente por su cuenta. En su lugar, colabore con el médico que se lo recetó para desarrollar un plan de transición a una medicación alternativa para controlar su enfermedad mental y los problemas relacionados con su peso. Si está tomando Lybalvi, tenga en cuenta que probablemente afecte su capacidad para aliviar dolor severo y que aumenta el riesgo de sobredosis de opiáceos.

Referencias

1. Paik J. Olanzapine/samidorphan: First approval. *Drugs*. 2021;81(12):1431-1436.
2. Alkermes. Label: olanzapine and samidorphan (Lybalvi), May 2021. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/213378s000lbl.pdf. Accessed March 8, 2023.
3. FDA briefing document. Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee and Drug Safety and Risk Management Advisory Committee Meeting. October 9, 2020. Topic: New drug application 213378. ALKS 3831 (olanzapine/samidorphan) for the treatment of schizophrenia and bipolar I disorder. <https://www.fda.gov/media/142784/download>. Accessed March 10, 2023.
4. Abrams MT. Testimony before the Psychopharmacologic Drug and Drug Safety and Risk Management Advisory Committees. Topic: olanzapine/samidorphan (OLZ/SAM), NDA 213,378 (ALK3831) for schizophrenia or bipolar. U.S. Food and Drug Administration via webinar. <https://www.citizen.org/wp-content/uploads/2548t.pdf>. October 9, 2020. Accessed March 8, 2023.
5. National Institute of Mental Health. Schizophrenia. May 2022. https://www.nimh.nih.gov/health/topics/schizophrenia#part_22_76. Accessed March 8, 2023.
6. National Institute of Mental Health. Bipolar disorder. February 2023. <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/bipolar-disorder>. Accessed March 8, 2023.
7. Ascend Laboratories. Label: olanzapine. September 2022. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=e8626e68-088d-47ff-bf06-489a778815aa&type=display>. Accessed March 8, 2023.
8. Tibson MD. Second-generation antipsychotic medications: pharmacology, administration, and side effects. *UpToDate*. May 11, 2022.
9. Kahn RS, Silverman BL, DiPetrillo L, et al. A phase 3, multicenter study to assess the 1-year safety and tolerability of a combination of olanzapine and samidorphan in patients with schizophrenia: results from the ENLIGHTEN-2 long-term extension. *Schizophr Res*. 2021;232 (June):45-53.
10. FDA Briefing document. Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee and Drug Safety and Risk Management Advisory Committee meeting. October 9, 2020. Topic: New drug application 213378. ALKS 3831 (olanzapine/samidorphan) for the treatment of schizophrenia and bipolar I disorder. <https://www.fda.gov/media/142784/download>. Accessed March 10, 2023.
11. Correll CU, Newcomer JW, Silverman B, et al. Effects of olanzapine combined with samidorphan on weight gain in schizophrenia: a 24-week phase 3 study. *Am J Psychiatry*. 2020;177(12):1168-1178.
12. Monahan C, McCoy L, Powell J, Gums JG. Olanzapine/samidorphan: New drug approved for treating bipolar I disorder and schizophrenia. *Ann Pharmacother*. 2022;56(9):1049-1057.
13. Ascend Laboratories. Label: olanzapine. September 2022. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=e8626e68-088d-47ff-bf06-489a778815aa&type=display>. Accessed March 8, 2023.
14. FDA briefing document. Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee and Drug Safety and Risk Management Advisory Committee meeting. October 9, 2020. Topic: New Drug Application 213378. ALKS 3831 (olanzapine/samidorphan) for the treatment of schizophrenia and bipolar I disorder. <https://www.fda.gov/media/142784/download>. Accessed March 10, 2023.
15. Ascend Laboratories. Label: olanzapine. September 2022. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=e8626e68-088d-47ff-bf06-489a778815aa&type=display>. Accessed March 8, 2023.
16. Abrams MT. Testimony before the Psychopharmacologic Drug and Drug Safety and Risk Management Advisory Committee. Topic: olanzapine/samidorphan (OLZ/SAM), NDA 213,378 (ALK3831) for schizophrenia or bipolar. U.S. Food and Drug Administration via webinar. <https://www.citizen.org/wp-content/uploads/2548.pdf>. October 9, 2020. Accessed March 8, 2023.
17. *Ibid*.

Se retira la aprobación de una solicitud de autorización de medicamento nuevo para Oxandrin (comprimidos de oxandrolona) y cuatro solicitudes de comercialización de versiones genéricas de los comprimidos de oxandrolona

(Withdrawal of Approval of One New Drug Application for OXANDRIN (Oxandrolone) Tablets and Four Abbreviated New Drug Applications for Oxandrolone Tablets)

Federal Registry, 28 de junio de 2023

<https://www.federalregister.gov/documents/2023/06/28/2023-13733/gemini-laboratories-llc-et-al-withdrawal-of-approval-of-one-new-drug-application-for-oxandrin>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (3)*

Tags: esteroides anabólicos, aumento de peso, peliosis hepática, insuficiencia hepática

La FDA (o la Agencia) retira la aprobación de la solicitud de autorización de un nuevo medicamento para Oxandrin (oxandrolona) comprimidos (de 2,5 miligramos [mg] y 10 mg), que Gemini Laboratories, LLC (Gemini) presentó. Gemini solicitó voluntariamente que se retirara esta solicitud y renunció a su oportunidad de una audiencia. Además, la FDA está retirando la aprobación de cuatro solicitudes abreviadas de autorización de nuevos medicamentos para los comprimidos de oxandrolona de múltiples titulares de dichas solicitudes. Upsher-Smith Laboratories, LLC (Upsher-Smith), Par Pharmaceutical, Inc. (Par) y Sandoz Inc. (Sandoz) solicitaron voluntariamente la revocación de sus respectivas solicitudes y renunciaron a la oportunidad de una audiencia.

En una carta con fecha de 26 de marzo de 2019, Gemini solicitó a la FDA que retirara la aprobación de la solicitud de autorización de un nuevo medicamento 013718 para Oxandrin (oxandrolona) comprimidos de 2,5 mg y 10 mg, en virtud del § 314.150(c) (21 CFR 314.150(c)), indicando que el producto ya no se comercializaba. Posteriormente, el 16 de diciembre de 2022, la FDA notificó a Gemini, y a otros titulares de solicitudes aprobadas, que la Agencia consideraba que un problema potencial asociado a los comprimidos de oxandrolona era lo suficientemente grave como para que los medicamentos se tuvieran que retirar del mercado y para permitir la revocación de la aprobación de sus solicitudes, en virtud de la § 314.150(d).

El esteroide anabólico Oxandrin (oxandrolona) comprimidos de 2,5 mg y 10 mg, con solicitud de autorización de nuevo medicamento 013718, está indicado de la siguiente manera: "como terapia coadyuvante para promover el aumento de peso tras haberlo perdido después de intervenciones quirúrgicas extensas, infecciones crónicas o traumatismos graves, y en algunos pacientes que sin razones fisiopatológicas definidas no consiguen aumentar o mantener un peso normal, para compensar el catabolismo proteico asociado a la administración prolongada de corticosteroides, y para el alivio del dolor óseo que acompaña frecuentemente a la osteoporosis [1]".

La FDA aprobó inicialmente la solicitud de autorización de nuevo medicamento 013718 en 1964.

En enero de 1984, el Comité Asesor de Medicamentos Endocrinológicos y Metabólicos de la FDA se reunió para hablar sobre los esteroides anabólicos. El comité asesor concluyó unánimemente que no había evidencia de eficacia de la oxandrolona [2].

Como se indica en el etiquetado/ficha técnica del producto, existen múltiples advertencias de seguridad y precauciones

asociadas al uso de comprimidos de oxandrolona, como peliosis hepática —a veces asociada a insuficiencia hepática y hemorragia intraabdominal—; cáncer de células hepáticas, a veces mortales; y cambios en los lípidos sanguíneos, que se sabe que están asociados a un mayor riesgo de aterosclerosis [3].

Según el etiquetado/ficha técnica, entre las advertencias adicionales para el uso de este producto se incluyen los riesgos asociados a la hepatitis colestásica, la hipercalcemia en pacientes con cáncer de mama y un mayor riesgo de desarrollar hiperplasia benigna de próstata y cáncer de próstata en pacientes geriátricos [4].

En base a la revisión que la FDA ha realizado de los datos e información actualmente disponibles que se relacionan con la seguridad y eficacia de los comprimidos de oxandrolona, la Agencia considera que los posibles problemas asociados a los comprimidos de oxandrolona son lo suficientemente graves como para que el medicamento sea retirado del mercado.

Después de que la FDA notificara a Gemini que considera que los problemas potenciales asociados al medicamento son lo suficientemente graves como para que el medicamento deba retirarse del mercado, en virtud de § 314.150(d), Gemini solicitó en una carta con fecha del 19 de diciembre de 2022, que la FDA retirara la aprobación de la solicitud de autorización de nuevo medicamento 013718 en virtud de § 314.150(d). Gemini renunció a su oportunidad de una audiencia. En una carta con fecha del 23 de diciembre de 2022, Sandoz solicitó a la FDA que retirara la aprobación de la solicitud abreviada de autorización de nuevos medicamentos 076897, en virtud de § 314.150(d). Sandoz renunció a la posibilidad de una audiencia. En una carta fechada el 5 de enero de 2023, Par solicitó a la FDA que retirara la aprobación de la solicitud abreviada de autorización de nuevos medicamentos 077827, con arreglo al artículo 314.150(d). Par renunció a la oportunidad de una audiencia. En distintas cartas fechadas el 6 de enero de 2023, Upsher-Smith solicitó que la FDA retirara la aprobación de las solicitudes abreviadas de autorización de nuevos medicamentos 078033 y 076761, en virtud de § 314.150(d). Upsher-Smith renunció a la oportunidad de una audiencia.

Por lo tanto, por las razones expuestas anteriormente —que los postulantes no discuten en sus cartas solicitando la anulación de la aprobación según § 314.150(d)—, se retira la aprobación de la FDA de la solicitud de autorización de un nuevo medicamento 013718 y de las solicitudes abreviadas de autorización de nuevos medicamentos 076897, 077827, 078033 y 076761, y todas las enmiendas y suplementos de las mismas (ver fechas). La distribución de los comprimidos de Oxandrin (oxandrolona) de Gemini, 2,5 mg y 10 mg; de los comprimidos de oxandrolona de Sandoz, 2,5 mg y 10 mg; de los comprimidos de oxandrolona de Par, 2,5 mg y 10 mg; o de los comprimidos de oxandrolona de

Upsher-Smith, 2.5 mg y 10 mg en el comercio interestatal, sin una solicitud aprobada, es ilegal y está sujeta a medidas reguladoras (ver las secciones 505(a) y 301(d) de la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos (21 U.S.C. 355(a) y 331(d)).

Notas al pie de página

1. Ver Oxandrin (oxandrolona) comprimidos, la solicitud de autorización de un nuevo medicamento 013718 y el etiquetado

del producto (rev. junio de 2005) en el siguiente enlace: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/013718s0231bl.pdf.
2. Ver las minutas de la reunión del comité asesor del 24 al 25 de enero de 1984 sobre esteroides anabólicos, en pág. 7
3. Ver Oxandrin (oxandrolona) comprimidos, la solicitud de autorización de un nuevo medicamento 013718 y etiquetado del producto etiquetado del producto, (rev. junio de 2005).
4. Id.

Pralsetinib: Genentech retira Gavreto del mercado (*Pralsetinib. Genentech retira del mercado Gavreto*) *Genentech*, 1 de junio de 2023

https://www.gene.com/download/pdf/Gavreto_DHCP_Important-Prescribing-Information_06-2023.pdf

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (3)*

Tags: tratamiento del cáncer medular de tiroides, aprobación acelerada

Asunto: en EE UU, se retira voluntariamente la indicación de Gavreto™ (pralsetinib) en pacientes adultos y pediátricos a partir de 12 años, con cáncer medular de tiroides (CMT) avanzado o metastásico con mutación RET, que requieren terapia sistémica.

Estimado profesional de la salud:

Esta carta tiene por objeto informarle de un cambio importante en la etiqueta de Gavreto (pralsetinib) en EE UU.

Indicaciones. Genentech, miembro del Grupo Roche, ha anunciado el retiro voluntario de la aprobación acelerada de la indicación estadounidense de Gavreto para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos a partir de 12 años de edad, con cáncer medular de tiroides (CMT) avanzado o metastásico con mutación RET, que requieren tratamiento sistémico.

Genentech tomó esta decisión tras consultar con la FDA, basándose en la viabilidad del estudio confirmatorio, y en conformidad con los requisitos del Programa de Aprobación Acelerada. Genentech trabajará con la FDA durante las próximas semanas para completar el proceso de retiro.

Esta decisión no se basó en nuevos datos sobre la seguridad o la eficacia de Gavreto.

Este cambio NO afecta a otras indicaciones de Gavreto aprobadas en EE UU, incluyendo las indicaciones para el tratamiento del cáncer de tiroides con fusión del gen RET positiva y el cáncer de pulmón de células no pequeñas.

Antecedentes. En 2020, Gavreto obtuvo la aprobación acelerada para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos a partir de 12 años de edad, con cáncer medular de tiroides (CMT) avanzado o metastásico con mutación RET, que requieren terapia sistémica, basándose en los resultados positivos de la tasa de respuesta global y la duración de la respuesta del estudio ARROW.

El ensayo clínico confirmatorio de fase III, CO42865 (AcceleRET-MTC), fue el requisito postcomercialización designado para la indicación de aprobación acelerada de primera línea de cáncer medular de tiroides (CMT) con mutación RET.

Acción del prescriptor. Se adjunta una carta dirigida a los pacientes. Por favor, comparta esta carta con los pacientes que actualmente están recibiendo Gavreto para el tratamiento del cáncer medular de tiroides (CMT) avanzado o metastásico con mutación RET, que requieren terapia sistémica, y coménteles el impacto de retirar esta indicación en sus planes de tratamiento.

Redotex y Redotex NF. El combate a la corrupción salva vidas: Cofepris cancela registro sanitario a Redotex y Redotex NF *COFEPRIS, Comunicado de prensa No. 48/2023, 18 de mayo de 2023*

<https://www.gob.mx/cofepris/articulos/el-combate-a-la-corrupcion-salva-vidas-cofepris-cancela-registro-sanitario-a-redotex-y-redotex-nf?idiom=es>

El combate a la corrupción salva vidas: Cofepris cancela registro sanitario a Redotex y Redotex NF

- Las sustancias contenidas pueden causar disfunción de tiroides, derrame cerebral, arritmia cardíaca, convulsiones y debilidad muscular, entre otros
- 24 años en el mercado sólo se explican por omisiones de anteriores autoridades e influyentismo que serán investigados
- Su producción, distribución y venta es un delito a partir de hoy

Ciudad de México, 18 de mayo de 2023.- La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris) informa que ha revocado los registros sanitarios a Redotex y Redotex NF, después de que el equipo de científicos de esta autoridad sanitaria determinó que su consumo representa un alto riesgo a la salud, derivado de la cantidad de reacciones adversas registradas y las sustancias dañinas que contienen.

Se informa que, a partir de hoy, queda suspendida en todo México, la producción, distribución y venta de los productos Redotex y Redotex NF, cuyo titular de los registros sanitarios es

la empresa Productos Medix S.A. de C.V., por lo que dichas acciones representan un delito.

Ambos productos eran utilizados como tratamiento contra la obesidad, puesto que suprimían el apetito. Sin embargo, esta autoridad sanitaria efectuó una revisión y análisis técnico, identificando diversas reacciones adversas que pueden ser letales, como taquicardia, afectación de las válvulas cardíacas e hipertensión pulmonar, alteraciones del ritmo cardíaco, así como ansiedad, nerviosismo e insomnio, entre otros.

Ambos productos contienen D-norpseudoefedrina, sustancia diseñada por el fabricante para enmascarar la pseudoefedrina, prohibida en México desde 2008. Cabe señalar que el uso prolongado de D-norpseudoefedrina aumenta el riesgo de sangrado cerebral, daño cardíaco, alteraciones psiquiátricas posparto, exacerbación del glaucoma, retención urinaria, insomnio, mareo y nerviosismo.

Otras sustancias contenidas en la formulación, como triyodotironina, diazepam, atropina y aloína, al combinarse pueden causar disfunción de tiroides, arritmias cardíacas, derrames cerebrales, fiebre, alucinaciones y delirio, por citar algunas.

Gracias a la adecuada farmacovigilancia, se detectaron 837 reportes por reacciones adversas causados por el consumo de Redotex y Redotex NF. Además, se tiene conocimiento de que las agencias reguladoras de la Unión Europea (1997), Rusia (1998), Estados Unidos (2011), Argentina (2013), El Salvador (2013) y la Agencia Mundial Antidopaje cancelaron los registros sanitarios de Redotex y/o D-norseudofedrina.

La permanencia de estos productos en el mercado mexicano por más de 24 años, solo puede explicarse a partir de la existencia de una red que muy probablemente involucra a exfuncionarios públicos de sexenios anteriores, por lo que parte de la estrategia que seguirá Cofepris será investigar más a fondo dicha red de colusión.

Por lo aquí descrito, esta comisión federal recomienda a la población no adquirir ni consumir Redotex y Redotex NF. Asimismo, exhorta a acudir con profesionales de la salud para valoración médica y determinar las alternativas de tratamiento y control de la obesidad.

En caso de haber consumido alguno de los productos citados o de presentar cualquier reacción adversa o malestar, es necesario reportarlo en el siguiente enlace ([en línea](#)) o al correo electrónico: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

Cofepris recomienda a profesionales de la salud evitar la prescripción de ambos fármacos y de cualquier otro producto que contenga D-norpseudoefedrina, así como considerar otras alternativas terapéuticas. En cuanto a distribuidores y farmacias, se hace un llamado para detener la comercialización de inmediato.

Esta autoridad sanitaria reitera su compromiso de proteger la salud al cancelar el registro de pseudomedicamentos que han permanecido por más de dos décadas en el mercado nacional. Asimismo, mantendrá contundentes acciones de vigilancia sanitaria con el fin de evitar que otros productos, empresas o establecimientos incumplan la legislación sanitaria vigente y representen un riesgo a la salud de las personas.

Solicitudes y Cambios al Etiquetado/Ficha Técnica

La FDA actualiza las advertencias para mejorar el uso seguro de los estimulantes de venta con receta para tratar el TDAH y otras afecciones

FDA, 11 de mayo de 2023

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/la-fda-actualiza-las-advertencias-para-mejorar-el-uso-seguro-de-los-estimulantes-recetados>

Para abordar las preocupaciones persistentes sobre el uso indebido, el abuso, la adicción y la sobredosis de los estimulantes de venta con receta, la FDA está exigiendo que se actualice el Recuadro de advertencia y otros datos para garantizar que la información para la prescripción es consistente para todos los medicamentos de esta clase. La información para la prescripción de algunos estimulantes de venta con receta no contiene advertencias actualizadas sobre los daños del uso indebido y el abuso y, en particular, sobre el hecho de que la mayoría de las personas que abusan de los estimulantes de venta con receta los obtienen de otros familiares o compañeros. Además, las personas a las que se recetan estimulantes a menudo reciben solicitudes para compartir su medicación. Compartir estos medicamentos con otras personas puede ocasionar trastornos por consumo de sustancias y adicción en aquellos con los que se comparten estos medicamentos.

Los estimulantes de venta con receta pueden ser una opción terapéutica importante para los trastornos para los que están indicados. Sin embargo, incluso cuando se recetan

adecuadamente para tratar un trastorno concreto, pueden ocasionar un uso indebido o el abuso. El uso indebido y el abuso, también denominados usos no médicos, pueden incluir tomar su propio medicamento de forma distinta a la prescrita o utilizar el medicamento de otra persona. Por este motivo, compartir estimulantes de venta con prescripción médica con personas a las que no se les han recetado es una preocupación importante y uno de los principales factores que contribuyen al consumo no médico y a la adicción. El uso indebido y el abuso de los estimulantes de venta con receta puede provocar una sobredosis y la muerte, y este riesgo aumenta con dosis más altas o métodos no aprobados de tomar el medicamento, como la inhalación o inyección.

¿Qué está haciendo la FDA?

Estamos exigiendo que se actualice el recuadro de advertencia, la advertencia más destacada de la FDA, y estamos añadiendo otra información a la información para la prescripción en todos los estimulantes de venta con receta. Estamos añadiendo la información de que los pacientes nunca deben compartir los

estimulantes que les han recetado con nadie, y la información del Recuadro de advertencia describirá los riesgos del mal uso, el abuso, la adicción y la sobredosis de manera consistente en todos los medicamentos de su clase. El Recuadro de advertencia también aconsejará a los profesionales de la salud que vigilen de cerca a los pacientes para detectar signos y síntomas de uso indebido, abuso y adicción.

La información sobre estos riesgos está siendo requerida en varias secciones de la información para la prescripción, incluyendo las secciones Advertencias y Precauciones, Abuso y Dependencia de Drogas, Sobredosificación y Consejos para el Paciente. También estamos exigiendo que se actualicen las Guías existentes del medicamento para ayudar a educar a los pacientes y cuidadores sobre estos riesgos.

¿Qué deben hacer los profesionales de la salud?

Evalúe el riesgo de uso indebido, abuso y adicción del paciente antes de prescribir medicamentos estimulantes. Aconseje a los pacientes que no compartan con nadie el estimulante que se les ha recetado. Eduque a los pacientes y a sus familias sobre estos graves riesgos, el almacenamiento adecuado del medicamento y el desecho correcto de cualquier medicamento no utilizado. A lo largo del tratamiento, evalúe y monitoree a los pacientes periódicamente para detectar signos y síntomas de consumo no médico, adicción y posible desviación, lo que se puede evidenciar cuando hay solicitudes de renovación más frecuentes de lo que estaría justificado dada la dosis prescrita.

¿Qué deben hacer los pacientes y cuidadores?

Tome siempre el estimulante exactamente como se lo haya recetado su profesional de la salud. No aumente la dosis del medicamento ni lo tome con más frecuencia de lo prescrito. Nunca proporcione ningún medicamento estimulante de venta con receta a otra persona, ya que puede tener graves riesgos para aquellos a los que no se les recetó. Guarde los medicamentos estimulantes de venta con receta de forma segura, fuera de la vista y del alcance de los niños y en un lugar al que no puedan acceder otras personas, incluyendo a los visitantes del hogar. Deseche inmediatamente los estimulantes recetados no utilizados o caducados de forma adecuada o llévelos a un sitio, lugar o programa de devolución de medicamentos. Hable con su profesional de la salud si su consumo de estimulantes de venta con receta le ocasiona problemas para su salud, sus relaciones, sus responsabilidades o con la ley, o si tiene problemas de abuso de estos u otros medicamentos. Acuda a una sala de emergencias o llame al 911 si experimenta síntomas de sobredosis por estimulantes, incluyendo nuevos temblores o cambios en los temblores existentes, convulsiones, comportamiento inquieto o agresivo, reflejos hiperactivos, respiración rápida, pulso rápido o irregular, confusión, calambres estomacales o síntomas más graves como ataque al corazón o derrame cerebral. Hable con su profesional de la salud si tiene preguntas o dudas sobre los riesgos de tomar estimulantes de venta con receta.

Puede encontrar más información en el enlace que aparece en el encabezado.

La FDA actualiza la información sobre la prescripción de todos los analgésicos opioides para ofrecer orientaciones adicionales sobre su uso seguro

FDA, 13 de abril de 2023

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/la-fda-actualiza-la-informacion-sobre-la-prescripcion-de-todos-los-analgésicos-opioides-para-ofrecer>

Como parte de su continuo esfuerzo por hacer frente a la crisis de los opioides en el país, la FDA está actualizando la información sobre la prescripción (en inglés) de los analgésicos opioides con el fin de ofrecer orientaciones adicionales sobre el uso de estos potentes medicamentos. Los analgésicos opioides son una opción terapéutica importante cuando se utilizan según lo prescrito; sin embargo, también tienen graves riesgos, como el uso indebido y el abuso, la adicción, la sobredosis y la muerte.

Aunque el número de recetas de analgésicos opioides ha disminuido considerablemente, las muertes por sobredosis relacionadas con opioides de venta con receta se han mantenido estables. Los datos también sugieren que:

- muchas problemas que ocasionan dolor agudo y se tratan en el ámbito ambulatorio no requieren más que unos pocos días de un analgésico opioide, aunque la dosis y la duración del tratamiento necesarias para controlar adecuadamente el dolor variarán en función de la causa subyacente y de los factores individuales del paciente.
- los pacientes que utilizan analgésicos opioides tras una intervención quirúrgica suelen tener tabletas sin usar, lo que puede suponer un riesgo de uso accidental, uso indebido y abuso, adicción y sobredosis, incluso por parte de niños y adolescentes.

- los analgésicos opioides de liberación y acción prolongada (ER/LA, por sus siglas en inglés) presentan riesgos únicos y sólo se deben utilizar en caso de dolor intenso y persistente.
- La FDA, basada en nuestra revisión de los datos disponibles, también ha determinado que se necesita una nueva advertencia sobre la hiperalgesia inducida por opioides (OIH, por sus siglas en inglés), que es cuando un opioide que se prescribe y se toma para aliviar el dolor provoca un aumento del dolor (llamado hiperalgesia) o un aumento de la sensibilidad al dolor (llamado alodinia). Aunque la OIH se puede producir con cualquier dosis de opioides, es más frecuente con dosis más altas y un uso más prolongado. Esta condición puede ser difícil de reconocer y puede dar lugar a un aumento de la dosis de opioides que podría empeorar los síntomas y aumentar el riesgo de depresión respiratoria.

¿Qué está haciendo la FDA?

Estamos exigiendo varias actualizaciones a la información sobre la prescripción (en inglés) tanto para los analgésicos opioides de liberación inmediata (IR, por sus siglas en inglés) como para los de liberación prolongada/acción prolongada (ER/LA) (vea la Tabla de actualizaciones clave de las etiquetas de opioides). Esto incluye declarar que para todos los dolores el riesgo de sobredosis de opioides aumenta a medida que aumenta la dosis.

Las actualizaciones de los opioides IR indican que estos productos no se deben utilizar durante un periodo prolongado a menos que el dolor siga siendo lo suficientemente intenso como para requerirlos y los tratamientos alternativos sigan siendo inadecuados, y que muchas afecciones de dolor agudo tratadas en el ámbito ambulatorio no requieren más que unos pocos días de un analgésico opioide. Esto puede incluir al dolor causado por diversas afecciones quirúrgicas o lesiones musculoesqueléticas. También estamos actualizando el uso aprobado de los analgésicos opioides ER/LA para recomendar que se reserven para el dolor intenso y persistente que requiera un periodo de tratamiento prolongado con un analgésico opioide diario y para el que las opciones de tratamiento alternativas sean inadecuadas.

Además, estamos añadiendo una nueva advertencia sobre la hiperalgesia inducida por opioides (OIH), tanto para los analgésicos opioides IR como los ER/LA. Esto incluye información que describe los síntomas que diferencian la OIH de la tolerancia a los opioides y el síndrome de abstinencia.

La información en el Recuadro de advertencia, la advertencia más destacada de la FDA, para todos los analgésicos opioides IR y ER/LA se actualizará y reordenará para resaltar la importancia de las advertencias relativas a la depresión respiratoria potencialmente mortal y los riesgos asociados al uso de analgésicos opioides junto con benzodiazepinas u otros medicamentos que deprimen el sistema nervioso central (SNC). También es necesario introducir otros cambios en varias secciones de la información sobre la prescripción, incluidas las secciones Indicaciones y uso, Dosis y administración, y Advertencias y precauciones (vea la Tabla de Actualizaciones clave de las etiquetas de opioides). También exigimos que se actualicen las Guías del medicamento (en inglés) para informar a los pacientes y cuidadores sobre estos riesgos.

Estos cambios en la información para la prescripción tienen por objeto informar sobre la prescripción adecuada de los analgésicos opioides, reconociendo al mismo tiempo que siguen siendo una opción terapéutica importante en situaciones apropiadas, y que el tratamiento insuficiente del dolor (incluidas las interrupciones bruscas y la reducción forzada) conlleva sus propios riesgos, (en

inglés), como otras afecciones e incluso el riesgo de consumo de sustancias ilícitas como autotratamiento. Estos cambios están diseñados para proporcionar la información esencial que los prescriptores necesitan para recetar analgésicos opioides adecuadamente, pero la información sobre la prescripción en sí misma no puede sustituir el juicio clínico individual y el diálogo con los pacientes sobre el control de su dolor.

¿Qué deben hacer los pacientes y cuidadores?

Tome siempre los opioides exactamente como se los hayan recetado. No aumente la dosis ni la tome con más frecuencia de lo indicado sin antes consultarlo con su profesional de la salud. Hable con su profesional de la salud si su dolor aumenta, si se siente más sensible al dolor o si tiene un dolor nuevo, sobre todo al tocar algo o hacer otras cosas que no suelen doler, como peinarse.

Guarde los analgésicos opioides de forma segura, fuera de la vista y del alcance de los niños, y en un lugar al que no puedan acceder otras personas, incluyendo los que visiten su casa. No comparta estos medicamentos con nadie y deseche inmediatamente los opioides no utilizados o caducados o llévelos a un centro, lugar o programa de devolución de medicamentos (en inglés). Si se le provee, utilice los sobres de devolución prepagados que se incluyen con la receta.

Busque ayuda médica de urgencia o llame inmediatamente al 911 si usted o alguien a quien usted cuida experimenta síntomas de problemas respiratorios, que pueden ser potencialmente mortales. Los signos y síntomas incluyen respiración lenta, superficial o dificultosa, somnolencia intensa o incapacidad para responder o despertarse.

Hable con sus profesionales de la salud sobre las ventajas de la naloxona, que puede revertir una sobredosis de opioides, y sobre cómo obtenerla. Su profesional de la salud puede recetarle naloxona.

Puede encontrar más información en el enlace que aparece en el encabezado

Clormadinona, nomegestrol: se añade el riesgo de meningioma a los RCP de los anticonceptivos

Rev Prescrire 2023; 32 (248): 130

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2023; 26 (3)

Tags: informar a los usuarios de medicamentos, riesgos de los anticonceptivos, progesterona, progestágenos

- Después de la reevaluación en Europa, se añadió el riesgo de meningioma a los RCP (resúmenes de las características del producto) y a los prospectos de los anticonceptivos hormonales combinados que contienen “dosis bajas” de *clormadinona* o *nomegestrol*.
- En Europa, las recomendaciones para los productos que contienen dosis altas de estos progestágenos no son adecuadas: no se incluye una resonancia magnética (RM) de rutina ni se pide un consentimiento informado anual. En Francia, estas medidas razonables se implementan desde 2021 y se seguirán usando.

Los progestágenos *clormadinona* y *nomegestrol* son derivados sintéticos de la progesterona, y en Francia están autorizados para tratar diferentes problemas ginecológicos [1]. Al igual que otros progestágenos, conllevan un riesgo de meningiomas intracraneales: son tumores que, por lo general, son benignos, pero pueden producir ciertos efectos, incluyendo cefalea, trastornos visuales y convulsiones, por lo que en algunos casos será necesaria una cirugía.

En 2021, los resultados de dos estudios epidemiológicos franceses confirmaron que el riesgo de meningioma asociado a “dosis altas” de *clormadinona* (Luteran u otras marcas) y *nomegestrol* (Lutenyl u otras marcas) aumenta con la dosis, la duración del tratamiento y la edad de la paciente. Con este antecedente, y a pedido de la Agencia francesa de Productos para

la Salud (ANSM), se reevaluó el balance riesgo-beneficio del *nomegestrol* y la *clormadinona* en la UE. Los resultados se informaron a finales de 2022 [2,3].

Anticonceptivos en “dosis bajas”: se añadió el riesgo de **meningioma al RCP**. Con respecto al RCP y a los prospectos de las especialidades farmacéuticas que combinan “dosis bajas” de *clormadinona* o *nomegestrol* con un estrógeno, la Comisión Europea aprobó que se añadiera al meningioma (o los antecedentes de meningioma) como contraindicación, y también una advertencia sobre el riesgo de padecerlo: si se lo diagnostica, se debe interrumpir el tratamiento permanentemente. La Comisión basó su decisión en el hecho de que se han identificado algunos casos de meningioma asociados a estos anticonceptivos en la base de datos de farmacovigilancia europea (EudraVigilance). Llegó a la conclusión de que “*el riesgo de meningioma asociado a medicamentos con dosis bajas [por lo general, que se toman durante un período extenso de tiempo] se considera probable y considerable*”.

Las especialidades farmacéuticas implicadas en Francia son Zoely (que contiene 2,5 mg de *nomegestrol* + 1,5 mg de *estradiol* por comprimido) y Belara (que contiene 2 mg de *clormadinona* + 0,03 mg de *etinilestradiol* por comprimido).

Progestágenos en “dosis altas”: no deben ser la primera elección y se deben tomar durante el menor tiempo posible. A finales de 2022, en la UE, los permisos de comercialización de los progestágenos en “dosis altas”, es decir, 5 mg de *nomegestrol* y 5 mg o 10 mg de *clormadinona* por comprimido, se “*restringieron a las situaciones en las que otros tratamientos se consideran inapropiados*”. Se deben administrar en la dosis eficaz más baja y durante el menor tiempo posible. Se añadieron los siguientes puntos al RCP y a los prospectos de las especialidades farmacéuticas europeas: el meningioma como un efecto adverso raro; la recomendación de monitorear a las pacientes; la contraindicación en presencia de meningiomas o antecedentes de meningioma. Ya se habían hecho estos cambios en el RCP y los prospectos de las especialidades farmacéuticas implicadas que estaban disponibles en Francia [1-4].

Aún se necesita el monitoreo con RM y un consentimiento informado anual. A finales de 2022, la ANSM mantenía su opinión de que el balance riesgo-beneficio de las “dosis altas” de *clormadinona* y *nomegestrol* es desfavorable en las siguientes

circunstancias: menopausia; ciclos artificiales en combinación con un estrógeno; irregularidades en el ciclo menstrual; síndrome premenstrual; mastalgia de leve a moderada; y anticoncepción. No se cambió la frecuencia de RM recomendada para el monitoreo de los pacientes (a). Si la duración del tratamiento sobrepasa el año, solo se puede dispensar el medicamento si se presenta un consentimiento informado anual firmado por el médico y la paciente que confirme que la paciente ha recibido toda la información necesaria [4].

En la práctica, incluso en dosis bajas, se debe tener en cuenta el riesgo de meningioma asociado a la combinación de anticonceptivos orales que contienen *clormadinona* o *nomegestrol*, ya que se toman durante períodos prolongados. Con las dosis más altas, en vista del vínculo establecido entre el uso de *clormadinona* o *nomegestrol* y los meningiomas, las medidas que se toman en Europa no son apropiadas. Es aconsejable seguir las recomendaciones de la ANSM, que son más rigurosas y protegen más a las pacientes.

a- En Francia, se hace una RM al inicio del tratamiento si se identifica un factor de riesgo para meningiomas, y en todos los casos después de un año de tratamiento. Después, se hacen cada cinco años después de la primera RM y, a partir de entonces, cada dos años, así como en cualquier otro momento si se identifiquen síntomas que sugieran la presencia de un meningioma (ref. 4).

Referencias

1. ANSM “RCP-Chlormadinone Viatrix 10 mg comprimé” 8 February 2022 + “RCP-Lutényl 5 mg comprimé” 4 June 2021 + “RCP-Belara” 21 March 2022 + European Commission “SmPC-Zoely” 28 November 2022.
2. EMA “Medicines containing nomegestrol or chlormadinone: PRAC recommends new measures to minimize risk of meningioma” 8 July 2022: 3 pages.
3. European Commission “Decision (...) of 28.10.2022 concerning (...) the marketing authorisations of medicinal products (...) which contain the active substance “nomegestrol or chlormadinone” + “Annexes” 28 October 2022.
4. ANSM “Acétate de chlormadinone et acétate de nomegestrol: mesures pour réduire le risque de méningiome” + “Acétate de nomegestrol et de chlormadinone et méningiome: des mesures dans l’ensemble de l’Europe pour limiter le risque” 15 November 2022: 5 pages.

GLP-1. Petición ciudadana (Citizen Petition) a la FDA sobre el etiquetado de los GLP -1

Neal D. Barnard, 20 de junio de 2023

<https://www.regulations.gov/document/FDA-2023-P-2507-0001>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (3)*

Tags: agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1, GLP-1, medicamentos para perder peso, tratamiento de la obesidad, semaglutida, sitagliptina, dieta vegetariana

Division of Dockets Management
Food and Drug Administration 5630 Fishers Lane, Room 1061
Rockville, MD 20852

Enviado por <http://www.regulations.gov> at Docket No. FDA 2013-S-0610 en virtud del 21 de junio de 2023

El que suscribe presenta esta petición en virtud de la normativa sobre peticiones ciudadanas de la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos para solicitar al comisionado de Alimentos y Medicamentos que exija que todos los envases y etiquetados/fichas técnicas de los agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) divulguen que una dieta vegetal baja en grasas tiene un perfil de eficacia y seguridad que puede ser tan favorable, o más, que los medicamentos para adelgazar.

A. Acción solicitada

El Comité de Médicos solicita que el Comisionado exija a los fabricantes que incluyan el siguiente aviso en el envase y etiquetado/ficha técnica del producto de los agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1:

Se ha demostrado que una dieta vegetal baja en grasas (sin productos animales) es tan eficaz, o más, para bajar de peso, que un medicamento para adelgazar. Las dietas vegetales adecuadamente planificadas evitan los riesgos de náuseas, vómitos, diarrea, enfermedades de la vesícula biliar y pancreatitis, cáncer de tiroides y daños al feto asociados a los agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1.

B. Exposición de los fundamentos

Los agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1, como la semaglutida, reducen eficazmente el apetito y actualmente se promueven intensamente como fármacos para adelgazar. Sin embargo, como se muestra a continuación, un enfoque nutricional puede lograr los mismos objetivos con un riesgo menor y un coste mucho más bajo.

Los agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 inhiben la gluconeogénesis hepática, aumentan la secreción de insulina y reducen el consumo de energía. Su efecto sobre el peso es modesto en los ensayos clínicos más breves [1, 2]. Sin embargo, en los estudios más prolongados realizados en adultos con obesidad, es frecuente que haya una pérdida de aproximadamente el 12% del peso corporal, aunque el peso suele permanecer dentro del rango de obesidad [3, 4]. Los agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 también reducen las concentraciones de glucosa en la sangre.

Los agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 tienen efectos adversos, como náuseas, vómitos, diarrea, enfermedades de la vesícula biliar y pancreatitis. El uso de agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1, durante períodos de 1 a 3 años, se ha asociado a un aumento del 58% en el riesgo de cáncer de tiroides [5]. Están contraindicados en mujeres que están o podrían estar embarazadas, debido al riesgo de daño para el feto. La interrupción del tratamiento suele ir seguida de una recuperación del peso, lo que sugiere que se requiere una combinación de intervenciones psicológicas y cambios en el estilo de vida para mantener el peso [6]. No existen datos sobre los resultados después de las 68 semanas.

La elección de alimentos desempeña un papel importante en el control del apetito y el peso corporal, así como en la regulación de las hormonas incretinas, en particular del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1). Las verduras, las frutas, los cereales integrales y las legumbres contienen abundantes carbohidratos, fibra y ácidos grasos insaturados, los cuales aumentan la secreción intestinal del GLP-1 [7]. En un estudio cruzado aleatorizado realizado en 50 personas con diabetes de tipo 2, la ingestión de un sándwich vegetal (con 456 kcal, 52% de carbohidratos, 11% de proteínas y 37% de grasas) multiplicó por más del doble la secreción de GLP-1 (de 15 pg/mL a 37 pg/mL), en comparación con un sándwich de carne de valor energético equivalente (455 kcal, 27% de carbohidratos, 21% de proteínas y 52% de grasas) [8]. El aumento de la secreción de GLP-1 fue comparable al observado con la sitagliptina [9]. En otra comparación de dos comidas, con un contenido

energético y de macronutrientes equivalente, se observó una secreción postprandial de GLP-1 e insulina un 20% superior tras una comida de origen vegetal (515 kcal, 44% de carbohidratos, 16% de proteínas y 40% de grasas), en comparación con una comida omnívora (514 kcal, 45% de carbohidratos, 17% de proteínas y 39% de grasas) [10]. Estos resultados sugieren que la secreción de GLP-1 se puede estimular mediante la elección de alimentos sin necesidad de intervenciones farmacológicas.

Dado que los alimentos de origen vegetal suelen ser ricos en carbohidratos, fibra y agua, su baja densidad energética satisface el apetito con menos calorías. Un ensayo aleatorizado de 16 semanas con 244 participantes que probaron una dieta baja en grasas a base de un número ilimitado de frutas, verduras, cereales y legumbres, sin ejercicio, informó que la ingesta de energía se redujo en más de 350 kcal/día, en comparación con un grupo control no tratado ($p < 0,001$) [11].

Los estudios de espectroscopia de resonancia magnética demuestran que una dieta vegetal baja en grasas reduce los lípidos hepatocelulares e intramiocelulares, impulsores de la resistencia a la insulina [12], lo que sugiere un remedio para la incapacidad de la insulina de reducir el apetito en individuos con obesidad. El conjunto de estos efectos ayuda a contener el apetito y facilita una respuesta más sólida a las señales homeostáticas normales.

Los alimentos ricos en fibra también tienen un ligero efecto "que atrapa calorías". En un estudio controlado de nutrición en el que se cuantificó la pérdida de energía a través de las heces, se observó que los cereales integrales eliminan la energía que no se ha absorbido junto con los residuos [12, 13]. Una dieta vegetal baja en grasas también aumenta aproximadamente un 15% el gasto energético postprandial (el efecto térmico de los alimentos) [12, 14].

La carne, los productos lácteos, los huevos y los aceites vegetales, como grupo, tienen una mayor concentración de grasa y energía que la mayoría de los productos vegetales integrales, debido a su falta de fibra y carbohidratos complejos. Las grasas saturadas, que se encuentran sobre todo en los productos de origen animal, pueden empeorar la resistencia a la insulina y son menos eficaces para provocar la secreción de GLP-1, en comparación con los ácidos grasos no saturados [15]. Los alimentos grasos no aumentan el efecto térmico de los alimentos e incluso pueden ralentizar el metabolismo. En un estudio, se demostró que los alimentos grasos reducen la biogénesis mitocondrial, interfiriendo en el gasto energético [16]. Otros investigadores descubrieron que los alimentos grasos hacen que el tracto intestinal sea más permeable a la endotoxina bacteriana, que puede circular hasta las células periféricas, reduciendo el metabolismo [17].

Diferentes enfoques de dietas pueden producir un déficit energético que lleve a la pérdida de peso [18]. Sin embargo, una dieta mediterránea no suele reducir el peso corporal, supuestamente debido a la inclusión de productos ricos en lípidos y calorías (por ejemplo, aceite de oliva) [19, 20, 21]. Aunque una revisión sistemática de 2016 sugirió que las dietas mediterráneas causan pérdida de peso, todos los estudios incluidos utilizaron restricciones

calóricas [22].

Los estudios observacionales apoyan firmemente la idea de centrarse en la calidad de los alimentos, más que en la cantidad —es decir, centrarse en los tipos de alimentos consumidos, más que en las porciones, las calorías o los gramos de carbohidratos— como estrategia para controlar el apetito. En concreto, las personas que siguen dietas vegetales a largo plazo tienen un peso corporal medio mucho menor que las personas con dietas omnívoras. En el estudio Adventist Health Study-2, que incluyó a 60.903 participantes de ≥ 30 años de edad, el índice de masa corporal medio entre las personas omnívoras era de 28,8 kg/m², en comparación con 23,6 kg/m² entre los veganos [23]. Las dietas bajas en grasas y ricas en fibra se asocian con la pérdida de peso a largo plazo entre las personas que anteriormente tenían sobrepeso [24, 25]. Los ensayos clínicos aleatorizados controlados muestran sistemáticamente que las dietas veganas bajas en grasas provocan una pérdida de peso significativa en ausencia de límites calóricos o ejercicio [26].

A diferencia de los fármacos para adelgazar, las dietas vegetales que se han planificado adecuadamente no presentan riesgos, son aconsejables en todas las etapas de la vida y aportan beneficios para los lípidos plasmáticos, la glucemia y la presión arterial [27]. El coste de las frutas, verduras, cereales integrales y legumbres suele ser inferior al de la carne, los productos lácteos y los huevos, por no mencionar que solo supone una fracción del coste de un medicamento GLP-1.

Un cambio cualitativo hacia dietas más saludables influye en el apetito y el peso corporal y beneficia tanto a las personas como a la población en general. Pero el público rara vez recibe este mensaje. Los consumidores están inundados de publicidad las 24 horas del día, los medios de comunicación hacen una cobertura feroz de los nuevos medicamentos para bajar de peso. Igualmente, figuras públicas influyentes recomiendan las soluciones farmacéuticas que se ponen de moda, en lugar de simples cambios en el estilo de vida; por ejemplo, durante el monólogo de apertura de los Premios Óscar 2023, el presentador de televisión Jimmy Kimmel dijo ante una audiencia televisiva estimada de 19 millones de personas: "Todos ustedes lucen fabulosos. Cuando miro a mi alrededor en esta sala, no puedo evitar preguntarme: "¿Debería tomar Ozempic?"

Para garantizar que los médicos y los pacientes comprendan los riesgos para la salud asociados a los agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1, así como las medidas básicas de estilo de vida y dieta que pueden combatir la obesidad sin necesidad de medicamentos, el Comisionado debería exigir a los fabricantes de medicamentos GLP-1 que coloquen de forma destacada el aviso anterior en todos los envases y etiquetado/ficha técnica de los productos.

C. Impacto En El Medio Ambiente

La acción solicitada está excluida en virtud de lo estipulado en 21 C.F.R. (Código de Regulaciones Federales) § 25.30(k).

D. Impacto Económico

Con arreglo a 21 C.F.R. § 10.30(b)(3), esta información se presentará si así lo solicita el

Comisionado tras revisar la petición.

E. Certificación

El que suscribe certifica que, a su leal saber y entender, esta petición incluye toda la información y opiniones en las que se basa la petición, y que incluye datos e información representativos conocidos por el peticionario que son desfavorables para la petición.

Atentamente,



Dr. Neal D. Barnard
Comité de Médicos por una Medicina Responsable
5100 Wisconsin Ave., NW, Suite 400
Washington, DC 20016
202-686-2210

Referencias

- Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2021 Jan 13;372:m4573. doi: 10.1136/bmj.m4573.
- Huynh G, Runeberg H, Weideman R. Evaluating weight loss with semaglutide in elderly patients with type II diabetes. *J Pharm Technol*. 2023 Feb;39(1):10-15. doi: 10.1177/87551225221137493.
- Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med*. 2021 Mar 18;384(11):989-1002. doi: 10.1056/NEJMoa2032183. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33567185.
- Tan HC, Dampil OA, Marquez MM. Efficacy and Safety of Semaglutide for Weight Loss in Obesity Without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J ASEAN Fed Endocr Soc*. 2022;37(2):65-72. doi: 10.15605/jafes.037.02.14. PMID: 36578889; PMCID: PMC9758543.
- Bezin J, Gouverneur A, Pénichon M, Mathieu C, Garrel R, Hillaire-Buys D, Pariente A, Faillie JL. GLP-1 Receptor Agonists and the Risk of Thyroid Cancer. *Diabetes Care*. 2023 Feb 1;46(2):384-390. doi: 10.2337/dc22-1148. PMID: 36356111.
- Elfhag K, Rössner S. Who succeeds in maintaining weight loss? A conceptual review of factors associated with weight loss maintenance and weight regain. *Obes Rev*. 2005;6(1):67-85. doi:10.1111/j.1467-789X.2005.00170.x.
- Bodnaruc AM, Prud'homme D, Blanchet R, Giroux I. Nutritional modulation of endogenous glucagon-like peptide-1 secretion: a review. *Nutr Metab (Lond)*. 2016;13:92. doi: 10.1186/s12986-016-0153-3. PMID: 27990172; PMCID: PMC5148911.
- Belinova L, Kahleova H, Malinska H, et al. Differential acute postprandial effects of processed meat and isocaloric vegan meals on the gastrointestinal hormone response in subjects suffering from type 2 diabetes and healthy controls: a randomized crossover study. *PLoS One*. 2014;9(9):e107561.
- Herman GA, Bergman A, Stevens C, et al. Effect of single oral doses of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on incretin and plasma glucose levels after an oral glucosetolerance test in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(11):4612-4619.
- Kahleova H, Tura A, Klementova M, et al. A plant-based meal stimulates incretin and insulin secretion more than an energy- and macronutrient-matched standard meal in type 2 diabetes: a randomized crossover study. *Nutrients*. 2019;11(3):486.

11. Kahleova H, Petersen KF, Shulman GI, et al. Effect of a low-fat vegan diet on body weight, insulin sensitivity, postprandial metabolism, and intramyocellular and hepatocellular lipid levels in overweight adults: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2020 Nov 2;3(11):e2025454. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.25454.
12. Karl JP, Meydani M, Barnett JB, et al. Substituting whole grains for refined grains in a 6-wk randomized trial favorably affects energy-balance metrics in healthy men and postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 2017 Mar;105(3):589-599.
13. Schlesinger S, Neuenschwander M, Schwedhelm C, et al. Food groups and risk of overweight, obesity, and weight gain: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Adv Nutr*. 2019 Mar 1;10(2):205-218. doi: 10.1093/advances/nmy092. PMID: 30801613; PMCID: PMC6416048.
14. Barnard ND, Scialli AR, Turner-McGrievy G, Lanou AJ, Glass J. The effects of a low-fat, plant-based dietary intervention on body weight, metabolism, and insulin sensitivity. *Am J Med*. 2005;118(9):991-7. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.03.039. PMID: 16164885.
15. Thomsen C, Storm H, Holst JJ, Hermansen K. Differential effects of saturated and monounsaturated fats on postprandial lipemia and glucagon-like peptide 1 responses in patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(3):605-11. doi: 10.1093/ajcn/77.3.605. PMID: 12600850.
16. Sparks LM, et al. A high-fat diet coordinately downregulates genes required for mitochondrial oxidative phosphorylation in skeletal muscle. *Diabetes*. 2005;54:1926-33.
17. Anderson AS, et al. Early skeletal muscle adaptations to short-term high-fat diet in humans before changes in insulin sensitivity. *Obesity*. 2015; 23, 720-724.
18. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines and the obesity society. *Circulation* 2014;129:S102-
38. doi:10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee
19. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med*. 2018 21;378(25):e34.
20. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*. 1999 Feb 16;99(6):779-85.
21. Barnard ND, Alwarith J, Rembert E, Brandon L, Nguyen M, Goergen A, Horne T, do Nascimento GF, Lakkadi K, Tura A, Holubkov R, Kahleova H. A Mediterranean Diet and Low-Fat Vegan Diet to Improve Body Weight and Cardiometabolic Risk Factors: A Randomized, Cross-over Trial. *J Am Nutr Assoc*. 2022 Feb;41(2):127-139. doi: 10.1080/07315724.2020.1869625. Epub 2021 Feb 5. PMID: 33544066.
22. Mancini JG, Filion KB, Atallah R, Eisenberg MJ. Systematic Review of the Mediterranean Diet for Long-Term Weight Loss. *Am J Med*. 2016 Apr;129(4):407-415.e4.
23. Tonstad S, Butler T, Yan R, Fraser GE. Type of vegetarian diet, body weight, and prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(5):791-6. doi: 10.2337/dc08-1886.
24. Ramage S, Farmer A, Eccles KA, McCargar L. Healthy strategies for successful weight loss and weight maintenance: a systematic review. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2014;39(1):1-20. doi:10.1139/apnm-2013-0026
25. Wing RR, Phelan S. Long-term weight loss maintenance. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(1 Suppl):222S-225S. doi:10.1093/ajcn/82.1.222S
26. Termansen AD, Clemmensen KKB, Thomsen JM, et al. Effects of vegan diets on cardiometabolic health: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev*. 2022 Sep;23(9):e13462. doi: 10.1111/obr.13462.
27. Melina V, Craig W, Levin S. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: vegetarian diets. *J Acad Nutr Diet*. 2016(12);116:1970-1980.

Isotretinoína. MHRA. Isotretinoína (Roaccutane): en los próximos meses se introducirán nuevas medidas de seguridad, incluyendo una supervisión adicional al inicio del tratamiento en pacientes menores de 18 años.

(Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Isotretinoin (Roaccutane ▼): new safety measures to be introduced in the coming months, including additional oversight on initiation of treatment for patients under 18 years. *Drug Safety Update*) DTB 2023;16:1.

<http://dx.doi.org/10.1136/dtb.2023.000027>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (3)*

Tags: tratamiento del acné, eventos adversos psiquiátricos, eventos adversos en la función sexual, conglobata

Lecciones más importantes

- La Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA) del Reino Unido ha destacado nuevas medidas para mejorar la seguridad del tratamiento con isotretinoína.
- Se recuerda a los médicos la necesidad de evaluar y monitorear la salud mental de los pacientes antes y durante el tratamiento.
- Se debe recomendar a los pacientes que toman isotretinoína que pidan consejo si su salud mental o su función sexual se ven afectadas o empeoran.

La Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA o Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) ha destacado nuevas recomendaciones para mejorar la seguridad del tratamiento con isotretinoína [1].

Resumen

La MHRA ha destacado una serie de recomendaciones formuladas por el Grupo de Trabajo de Expertos en Isotretinoína de la Comisión de Medicamentos de Uso Humano (CHM o Commission on Human Medicines) para mejorar la seguridad del tratamiento con isotretinoína [1, 2]. Entre 2019 y 2021, el Grupo de Trabajo de Expertos en Isotretinoína de la CHM celebró una serie de reuniones para valorar las preocupaciones sobre el riesgo de perjudicar la salud psíquica y sexual asociado al uso de isotretinoína para tratar el acné [2]. El grupo revisó la evidencia proveniente de las notificaciones de tarjeta amarilla, los estudios publicados, la experiencia internacional en el manejo del

tratamiento con isotretinoína y las respuestas de pacientes y familiares [2].

El grupo de revisión llegó a la conclusión de que el balance global de riesgos y beneficios de la isotretinoína sigue siendo favorable, pero que hay que aumentar los esfuerzos para garantizar que los pacientes estén totalmente informados sobre la isotretinoína, se les realice un seguimiento eficaz durante y después del tratamiento, y se haga una supervisión adicional de su uso en los menores de 18 años [1, 2]. La isotretinoína no se debe utilizar en niños menores de 12 años [3]. En el caso de los pacientes menores de 18 años, será necesario que dos prescriptores "antes de iniciar el tratamiento con isotretinoína, acuerden conjuntamente que el acné es lo suficientemente grave como para justificar el tratamiento con isotretinoína y que se han probado otros tratamientos estándar con resultados poco eficaces" [1]. Se publicará más información cuando se haya implementado este cambio.

La información sobre el producto se actualizará para incluir los nuevos requisitos y se añadirán las advertencias adicionales sobre trastornos mentales y sexuales [1]. Se publicará más información sobre la aplicación de las recomendaciones y el desarrollo de materiales de comunicación y educativos para los pacientes. Mientras se elaboran estos materiales, los profesionales de salud deben seguir las guías existentes sobre la prescripción de isotretinoína, que incluyen advertencias sobre trastornos mentales (por ejemplo, depresión, ansiedad y síntomas psicóticos) y disfunción sexual (por ejemplo, disfunción eréctil y disminución de la libido, sequedad vulvovaginal, disfunción orgásmica e hipoestesia genital) [1, 4].

Otras acciones acordadas por el Grupo de Trabajo de Expertos en Isotretinoína incluyen revisar la posibilidad de prescripción independiente de isotretinoína por parte de médicos generales con capacidad ampliada (GPwER o General Practitioners with Extended Roles) en dermatología y la posibilidad de crear de un registro de los que utilizan isotretinoína [2].

Contexto

El resumen de las características del producto afirma que la isotretinoína está indicada para "formas severas de acné (como el

acné nodular o conglobata o el acné con riesgo de cicatrización permanente) resistentes al adecuado tratamiento estándar con antibióticos sistémicos y tratamiento tópico" [3]. Solo la debe prescribir "un médico con experiencia (o bajo la supervisión de este) en el uso de retinoides sistémicos para el tratamiento del acné grave y con pleno conocimiento de los riesgos del tratamiento con isotretinoína y los requisitos de seguimiento". Algunos médicos generales con función ampliada prescriben isotretinoína bajo la dirección de especialistas [2].

El informe del Grupo de Trabajo de Expertos en Isotretinoína resumió sus hallazgos sobre el efecto de este fármaco en la función sexual y la salud mental. Aunque la conclusión del informe fue que los datos no eran suficientes para establecer una asociación causal entre los efectos adversos psiquiátricos y sexuales, agudos y a largo plazo, notificados con la isotretinoína, no se podía descartar tal asociación [2].

Los profesionales de salud que tratan a pacientes que toman isotretinoína se deben asegurar de que siguen las guías de seguridad —incluyendo las del Programa de Prevención del Embarazo—, aconsejar a los pacientes sobre los riesgos asociados con la isotretinoína y monitorear regularmente el desarrollo o agravamiento de los trastornos psiquiátricos y de la disfunción sexual [1, 4].

Referencias

1. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Isotretinoin (Roaccutane▼): new safety measures to be introduced in the coming months, including additional oversight on initiation of treatment for patients under 18 years. Drug Safety Update 2023;16:1.
2. Commission on Human Medicines. Report of the Commission on Human Medicines Isotretinoin Expert Working Group [online]. 2023. Available: <https://www.gov.uk/government/publications/report-of-the-commission-on-human-medicines-isotretinoin-expert-working-group> [Accessed 28 Apr 2023].
3. Roaccutane 10mg soft capsules. Summary of Product Characteristics, UK. Roche Products Limited; 2022. [a](#)
4. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Isotretinoin (Roaccutane▼): reminder of important risks and precautions. Drug Safety Update 2020;14:5.

Rucaparib para el cáncer de ovario recurrente: se retira una indicación que fue autorizada por imprudencia

Rev Prescrire 2023; 32 (246): 73

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2023; 26 (3)

Tags: Rubraca, aprobación condicional, aprobación acelerada, retirada de productos aprobados por la vía acelerada

El *rucaparib* (Rubraca) es un citotóxico que inhibe las enzimas "PARP", que participan en uno de los sistemas que reparan daños en el ADN. El *rucaparib* por vía oral fue autorizado en la UE para tratar a pacientes con una mutación BRCA y con cáncer de ovario, de trompa de Falopio o peritoneal primario que haya empeorado, y que hayan recibido al menos dos líneas de quimioterapia. A falta de una evaluación comparativa, a finales de 2020 llegamos a la conclusión de que no había evidencia de que el *rucaparib* fuera eficaz para tratar a estos pacientes [1].

A mediados de 2022, la EMA recomendó que se retirara esta indicación. La decisión se basó en los resultados de un ensayo clínico aleatorizado que comparó al *rucaparib* con otra quimioterapia en 349 pacientes. La mediana de la supervivencia fue menor en el grupo *rucaparib*: 19 meses frente a 25 (p=0,05), a pesar de que la mediana de tiempo transcurrido hasta la progresión del cáncer o la muerte fue aproximadamente dos meses más larga en el grupo *rucaparib* (p=0,002) [2,3]. A finales de septiembre de 2022, la Comisión Europea aprobó que se retirara esta indicación [4].

Al otorgar el permiso de comercialización condicional al *rucaparib*, la EMA había solicitado que la farmacéutica ejecutara este ensayo clínico: se estipuló que debían enviar los resultados

del estudio para obtener el permiso de comercialización regular [1]. Este es otro ejemplo claro de un regulador que otorga imprudentemente un permiso de comercialización basándose en una evaluación poco sólida, a expensas de la seguridad de los pacientes.

Estos datos nuevos no afectan la autorización del *rucaparib* como tratamiento de “mantenimiento” para el cáncer de ovario. Para este problema, el *rucaparib* no ofrece ningún avance terapéutico sobre otros inhibidores PARP, como el *olaparib* (Lynparza) [1-3].

Referencias

1. “Rucaparib (Rubraca^o) et cancer de l’ovaire” *Rev Prescrire* 2020; 40 (443): 647 (full digital version: 3 pages).
2. EMA “EMA recommends restricting use of cancer medicine Rubraca” 22 July 2022: 4 pages.
3. ANSM “Rucaparib (Rubraca) restriction d’indication - Lettre aux professionnels de santé” 2 August 2022: 2 pages.
4. European Commission “Décision (...) du 21.9.2022 modifiant l’autorisation de mise sur le marché conditionnelle du médicament à usage humain “Rubraca – Rucaparib” + “Annexes” 21 September 2022.

Opinión de los editores de Prescrire

Ganadores y perdedores

En la UE, desde mediados de la década de 2000 se ha podido recibir un permiso de comercialización condicional, es decir, con la condición de que, en el futuro, la empresa provea los datos para justificar un permiso de comercialización regular, pleno. El objetivo es loable: acelerar el acceso a un medicamento que trata un problema para el que los pacientes y los profesionales de la salud no cuentan con opciones satisfactorias.

Sin embargo, existe una desventaja: se tienen menos datos sobre los riesgos y beneficios de estos medicamentos. Hay un riesgo mayor de que en realidad sean más peligrosos que beneficiosos, y de que algunos de los pacientes que aceptan este riesgo salgan perdiendo. En otras palabras, los permisos de comercialización condicionales sí benefician a las farmacéuticas, pero los beneficios para los pacientes son más inciertos.

El *rucaparib* es un ejemplo de esto: se le otorgó el permiso de comercialización condicional en 2019 para tratar algunos tipos de cáncer de ovario, a pesar de que no había datos comparativos disponibles y de que su presunto beneficio clínico era puramente hipotético.

La EMA emitió una opinión favorable para otorgar este permiso de comercialización sin esperar a tener los resultados de un ensayo clínico comparativo que se estaba ejecutando: eligió exponer a los pacientes a un medicamento con un beneficio incierto. Los resultados de este ensayo clínico han demostrado que el *rucaparib* es menos eficaz que otros citotóxicos. Después, la EMA se arrepintió y, en 2022, recomendó que se retirara esta indicación: demasiado tarde para los pacientes que fueron expuestos en el ínterin, mientras había opciones más eficaces disponibles.

En otros artículos de este número hablamos del caso del *pralsetinib*, al que se le otorgó un permiso de comercialización condicional para tratar algunos tipos de cáncer de pulmón, sin esperar hasta conocer los resultados de un ensayo clínico que se está ejecutando. Sin embargo, ya se sabía que este medicamento provoca efectos adversos frecuentes y graves. La apuesta será lucrativa para la farmacéutica, pero tendrán que pasar algunos años hasta que se sepa si los pacientes saldrán ganando... o no.

Reacciones Adversas

Insomnio inducido por medicamentos (*Drug-Induced Insomnia*)

Worst Pills, Best Pills, marzo de 2023

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (3)*

Tags: supresores del apetito, beta-bloqueantes, estimulantes del sistema nervioso central, diuréticos, glucocorticoides, IMAO, inhibidores de la monoaminoxidasa, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

El insomnio es el trastorno del sueño más frecuente entre adultos y, en EE UU, provoca más de 5 millones de visitas médicas ambulatorias al año [1]. Esta afección se caracteriza por la dificultad para conciliar o mantener el sueño. El insomnio puede causar síntomas diurnos importantes, como fatiga, somnolencia, alteraciones del estado de ánimo y deterioro funcional [2].

Por lo general, el insomnio se divide en dos tipos: el insomnio de corta duración o agudo, que suele durar de unos días a semanas y normalmente se debe a un factor estresante como la pérdida de un empleo o la muerte de un ser querido; y el insomnio crónico, que se define como la presencia de síntomas de insomnio al menos tres veces por semana durante al menos tres meses [3].

Es importante señalar que numerosos medicamentos, de venta

con receta y de venta libre, pueden causar o exacerbar el insomnio. Saber qué medicamentos prescritos o recomendados por su médico causan insomnio le permitirá tomar medidas para evitar o minimizar este frecuente y preocupante efecto adverso de algunos fármacos.

Medicamentos que causan insomnio mientras se utilizan

Numerosos medicamentos orales tienen efectos que pueden resultar en insomnio mientras se están utilizando (véase una lista de ejemplos en el Cuadro; tenga en cuenta que esta lista no es exhaustiva). La lista de tales fármacos incluye los siguientes:

- supresores del apetito para bajar de peso
- betabloqueantes para tratar la hipertensión (presión arterial alta), así como otras afecciones, como la angina de pecho, la insuficiencia cardíaca o las arritmias

Ejemplos de medicamentos orales que causan insomnio mientras se utilizan

Categoría del medicamento	Nombre del genérico (Marca[s])
Supresores del apetito	<ul style="list-style-type: none"> • benzfetamina (solo genérico)* • dietilpropión (solo genérico)* • fendimetrazina (Bontril PDM)* • fentermina (Adipex-P, Lomaira, Qsymia†)*
Betabloqueantes	<ul style="list-style-type: none"> • acebutolol (solo genérico) • atenolol (Tenoretic, † Tenormin) • bisoprolol (Ziac†) • carvedilol (Coreg) • metoprolol (Kaspargo Sprinkle, Lopressor, Lopressor HCT, † Toprol-XL) • nadolol (Corgard) • nebivolol (Bystolic, Vyduo†)** • pindolol (solo genérico) • propranolol (Hemangeol, Inderal LA, Innopran XL)
Estimulantes del sistema nervioso central	<ul style="list-style-type: none"> • sulfato de anfetamina (Evekeo)** • dextroamfetamina (Dexedrine)** • sales de dextroanfetamina-anfetamina (Adderall, Mydayis)** • metilfenidato (Aptensio XR, Concerta, Jornay, Ritalin y otros)** • modafinilo (Provigil)**
Diuréticos	<ul style="list-style-type: none"> • bumetanida (Bumex)** • clortalidona (Edarbyclor, † Tenoretic, † Thalitone) • furosemida (LASIX)** • hidroclorotiazida (Aldactazide, † Hydra-Zide, † Microzide, Ziac y otros) • metolazona (solo genérico)
Medicamentos para tratar infecciones	<ul style="list-style-type: none"> • ciprofloxacina (Cipro)** [6] • dapsona (solo genérico) [7] • levofloxacina (solo genérico)** [8] • moxifloxacino (solo genérico)* [9] • rimantadina (Flumadine) [10]
Glucocorticoides	<ul style="list-style-type: none"> • dexametasona (Dexamethasone Intensol, Hemady) • metilprednisolona (Medrol) • prednisolona (Orapred ODT, Pediapred, Prelone) • prednisona (Rayos)
Inhibidores de la monoaminooxidasa	<ul style="list-style-type: none"> • isocarboxazida (Marplan)** • fenelzina (Nardil)** • rasagilina (Azilect)** • selegilina (Emsam, Zelapar)** • tranilcipromina (Parnate)**
Descongestionantes nasales y medicamentos para el resfriado	<ul style="list-style-type: none"> • fenilefrina (Advil Allergy And Congestion Relief, † Advil Congestion Relief†)* • pseudoefedrina (Allegra-D 12 Hour Allergy And Congestion, † Claritin-D, † Mucinex D, † Sudafed 12 Hour y otros)*
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	<ul style="list-style-type: none"> • citalopram (Celexa)** • escitalopram (Lexapro)** • fluoxetina (Prozac, ** Symbyax*†) • fluvoxamina (Luvox)** • paroxetina (Brisdelle, * Paxil, ** Pexeva**) • sertralina (Zoloft)**
Inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina	<ul style="list-style-type: none"> • desvenlafaxina (Pristiq)** • duloxetine (Cymbalta, Drizalma Sprinkle)* • levomilnacipran (Fetzima)** • venlafaxina (Effexor XR)**

† Productos combinados de marca que contienen otros ingredientes activos.

* Designado como No Usar por Worst Pills, Best Pills

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

- estimulantes del sistema nervioso central, como las anfetaminas, para tratar el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, o la narcolepsia (trastorno del sueño caracterizado por una intensa somnolencia diurna y episodios de sueño repentino)
- diuréticos (píldoras de agua)
- ciertos medicamentos para tratar infecciones
- glucocorticoides, que se utilizan para tratar inflamaciones y numerosas enfermedades autoinmunes, entre otras cosas
- inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), utilizados para tratar la depresión o la enfermedad de Parkinson
- descongestionantes nasales y medicamentos para el resfriado de venta libre
- inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), utilizados para tratar la depresión u otros trastornos psiquiátricos
- inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina para tratar la depresión u otros trastornos [4].

La forma en que estos fármacos provocan insomnio varía. Por ejemplo, los supresores del apetito y los estimulantes del sistema nervioso central provocan vigilia por sus efectos directos en el cerebro, mientras que los diuréticos pueden provocar nicturia (despertarse por la noche para orinar), interrumpiendo así el sueño y propiciando el insomnio.

Para muchos de estos fármacos, la proporción de pacientes que experimentan insomnio puede ser bastante alta. Por ejemplo, se ha notificado la aparición de insomnio en casi el 70% de los pacientes que toman inhibidores de la MAO (por ejemplo, fenelzina [Nardil]) para la depresión, en el 50-70% de los pacientes que toman el glucocorticoide prednisona (Rayos) y en el 5-35% de los pacientes que toman ISRS (por ejemplo, fluoxetina [Prozac, Symbyax]) [5].

Medicamentos que provocan insomnio de rebote cuando se suspenden

Existen numerosos medicamentos que, cuando se dejan de tomar, pueden provocar un trastorno conocido como insomnio de rebote.

Algunos ejemplos de estos fármacos son los siguientes:

- ciertas benzodiazepinas, en particular las que se eliminan rápidamente del organismo, como el flurazepam (disponible solo en genérico), el temazepam (Restoril) y el triazolam (Halcion) [11, 12], todos ellos designados como medicamentos

de "No Usar" por el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen

- glucocorticoides (véase el Cuadro anterior) [13]
- el medicamento anticonvulsivo y para el dolor neuropático, gabapentina (Gralise, Horizant, Neurontin) [14].

Qué hacer

Si tiene problemas de insomnio, revise con su médico todos los medicamentos de venta con receta o de venta libre (y los que haya dejado de tomar recientemente) para determinar si alguno de ellos puede estar contribuyendo a sus problemas de sueño. No suspenda ningún medicamento prescrito sin consultar antes con su médico. Tenga en cuenta que otros medicamentos no incluidos en este artículo pueden causar insomnio.

Referencias

1. Ford ES, Wheaton AG, Cunningham TJ, et al. Trends in outpatient visits for insomnia, sleep apnea, and prescriptions for sleep medications among US adults: findings from the National Ambulatory Medical Care survey 1999-2010. *Sleep*. 2014;37(8):1283-1293.
2. Bonnet MH, Arand DL. Risk factors, comorbidities, and consequences of insomnia in adults. *UpToDate*. April 15, 2022.
3. Bonnet MH, Arand DL. Evaluation and diagnosis of insomnia in adults. *UpToDate*. October 4, 2022.
4. Bonnet MH, Arand DL. Risk factors, comorbidities, and consequences of insomnia in adults. *UpToDate*. April 15, 2022.
5. *Ibid*.
6. Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. Label: ciprofloxacin (CIPRO). November 2021. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/019537s0921bl.pdf. Accessed January 11, 2023.
7. ANI Pharmaceuticals, Inc. Label: dapsone. March 2022. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=57a47368-d1f6-4d61-a2ee-c5f1fe7ff690&type=display>. Accessed January 11, 2023.
8. Janssen Pharmaceutical Companies. Label: levofloxacin (LEVAQUIN). June 2020. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/020634s0731bl.pdf. Accessed January 11, 2023.
9. Breckenridge Pharmaceutical, Inc. Label: moxifloxacin. January 2021. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=4bcacdca-c1cf-234c-e054-00144ff8d46c&type=display>. Accessed January 11, 2023.
10. Label: rimantadine (FLUMADINE). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/019649s0151bl.pdf. Accessed January 11, 2023.
11. Bonnet MH, Arand DL. Risk factors, comorbidities, and consequences of insomnia in adults. *UpToDate*. April 15, 2022.
12. Gillin JC, Spinweber CK, Johnson LC. Rebound insomnia: a critical review. *J Clin Psychopharmacol*. 1989;9(3):161-172.
13. Bonnet MH, Arand DL. Risk factors, comorbidities, and consequences of insomnia in adults. *UpToDate*. April 15, 2022.
14. Finch CK, Eason J, Usery JB. Gabapentin Withdrawal Syndrome in a Post-Liver Transplant Patient. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2010;24(3):236-238.

Medicamentos que provocan sensibilidad a la luz solar (*Drugs That Cause Sensitivity to Sunlight*)*Worst Pills, Best Pills*. Junio de 2023Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (3)*

Tags: Antiarrítmicos, antibióticos, antifúngicos, antihistamínicos, antimaláricos, hipocolesterolemiantes, antihipertensivos, AINE, psicotrópicos, sulfonamidas, sulfonilurea para la diabetes

El verano es una época estupenda para realizar actividades saludables al aire libre, como pasear, hacer senderismo, montar en bicicleta o nadar, y muchas personas procuran proteger su piel de los daños solares tomando precauciones como utilizar protector solar, permanecer a la sombra o llevar ropa de manga larga. Por desgracia, hay un factor de riesgo que a menudo se pasa por alto: algunos medicamentos pueden causar fotosensibilidad, aumentando la vulnerabilidad de la piel a la luz solar.

¿Qué es la fotosensibilidad?

Algunos ingredientes que se encuentran en medicamentos de uso frecuente —tanto de venta con receta, como de venta libre— y también en los cosméticos, pueden aumentar la sensibilidad de la piel a la radiación ultravioleta (UV) —procedente de la luz solar o de la luz UV artificial (por ejemplo, la que se utiliza en las cabinas de bronceado)— [1]. La combinación de la radiación UV y ciertos ingredientes en los medicamentos puede desencadenar cambios químicos en la piel que pueden causar una erupción similar a una quemadura solar u otros efectos adversos relacionados con la piel. También puede empeorar algunas afecciones cutáneas ya existentes, como el eccema [2]. Estas reacciones cutáneas se pueden producir cuando determinados productos se aplican directamente sobre la piel o cuando se ingieren o inyectan ciertos medicamentos.

Dado que las reacciones solares inducidas por medicamentos no siempre se reconocen y notifican, se desconoce la prevalencia de la fotosensibilidad, y en muchos pacientes se resuelve sin ningún tratamiento [3]. Además, incluso si se sabe que un fármaco hace que la piel sea más sensible a la radiación UV, no todos los pacientes reaccionan necesariamente a este y, en algunos casos, una persona puede experimentar una reacción fotosensible una sola vez y no volver a tenerla al exponerse al mismo fármaco [4]. Las reacciones también suelen ser más frecuentes en pacientes que toman un fármaco que se sabe que causa fotosensibilidad durante más de seis meses, o varios medicamentos de este tipo de forma concomitante (al mismo tiempo) [5].

Existen dos tipos principales de fotosensibilidad inducida por fármacos [6]. La reacción más común se denomina fototoxicidad, que se caracteriza por la irritación de la piel poco después de la exposición al sol en las partes expuestas del cuerpo. En raras ocasiones, las reacciones fototóxicas pueden persistir mucho después de que la persona haya dejado de tomar el ingrediente del medicamento que desencadenó la reacción [7]. Una reacción menos frecuente es la llamada fotoalergia, que es una respuesta alérgica retardada que se puede producir varios días después de la exposición al sol y que incluso puede afectar a partes del

cuerpo que no estuvieron expuestas directamente a la radiación UV [8].

Aunque las diferencias entre estas dos reacciones pueden ser difíciles de identificar, existen varias pruebas que los dermatólogos pueden utilizar para ayudar a confirmar un diagnóstico [9]. No obstante, si es necesario recurrir a un tratamiento, las reacciones fototóxicas y fotoalérgicas suelen tratarse de forma similar. Como primera medida, se puede pedir a los pacientes que dejen de tomar el medicamento que causó la reacción cutánea o que cambien a otro fármaco. Si no es posible interrumpir el tratamiento, se recomienda encarecidamente limitar la exposición a la luz solar para minimizar el riesgo de desencadenar reacciones cutáneas. A algunos pacientes, también se les puede recomendar el tratamiento con corticoides tópicos como la desonida (Desowen, Verdeso) o el clobetasol (Clobex, Cormax, Embeline, entre otros).

¿Qué medicamentos pueden causar sensibilidad al sol?

Hay muchos medicamentos de uso frecuente, tanto de venta con receta como de venta libre, de diversas clases, que se sabe que causan sensibilidad a la luz solar. En general, los antiinflamatorios no esteroideos y los antibióticos son las clases de fármacos con mayor evidencia de fotosensibilidad [10]. Otras clases de fármacos implicados son los antifúngicos, los antihipertensivos, los medicamentos para las arritmias, los anticonceptivos hormonales, los antivirales, los medicamentos para reducir el colesterol, los medicamentos que se usan en la quimioterapia y los psicotrópicos [11].

Una revisión sistemática identificó, en todas las clases de medicamentos, una serie de fármacos que se han relacionado de forma más consistente con la aparición de reacciones cutáneas por fotosensibilidad, entre los que se incluyen la amiodarona (Nexterone, Pacerone), la clorpromazina (disponible solo en genérico), doxiciclina (Acticlate, Doryx, Monodox, Oracea, Vibramycin), hidroclorotiazida (Microzide), el naproxeno (Aleve, Anaprox DS, Naprelan, Naprosyn), el piroxicam (Feldene), la tetraciclina (Achromycin V), la tioridazina (disponible solo en genérico) y el voriconazol (Vfend) [12]. En el Cuadro siguiente se ofrece una lista más amplia de ejemplos de medicamentos que pueden causar fotosensibilidad, según la clase a la que pertenecen.

Además, varios medicamentos tópicos y cosméticos —incluyendo los productos que se venden para tratar las arrugas y el acné y para mejorar la textura de la piel (como los alfa hidroxiácidos y los retinoides)— y, en raras ocasiones, los ingredientes de los protectores solares pueden provocar reacciones de sensibilidad al sol [13, 14].

Ejemplos de medicamentos que causan sensibilidad al sol [15, 16]

Categoría del medicamento	Nombre genérico (Marca[s]†)
Medicamentos para las arritmias	<ul style="list-style-type: none"> • amiodarona (Nexterone, Pacerone)* • quinidina (solo genérico)*
Antibióticos	<ul style="list-style-type: none"> • dapsona (Aczone) • doxiciclina (Acticlate, Doryx, Monodox, Oracea, Vibramycin)* • ofloxacino (solo genérico)* • tetraciclina (Achromycin V)*
Antifúngicos	<ul style="list-style-type: none"> • flucitosina (Ancobon) • itraconazol (Sporanox, Tolsura)** • voriconazol (Vfend)
Antihistamínicos	<ul style="list-style-type: none"> • difenhidramina (Benadryl) • ranitidina (Zantac)
Antimaláricos	<ul style="list-style-type: none"> • quinina (Qualaquin)*
Medicamentos para bajar el colesterol	<ul style="list-style-type: none"> • atorvastatina (Atorvaliq, Lipitor) • pravastatina (solo genérico) • simvastatina (Flolipid, Zocor)
Medicamentos para la hipertensión y enfermedad cardíaca	<p>Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA)</p> <ul style="list-style-type: none"> • quinapril (solo genérico)* • ramipril (Altace)* <p>Bloqueadores de los canales de calcio</p> <ul style="list-style-type: none"> • amlodipino (Katerzia, Norliqva, Norvasc)* • nifedipina (Procardia XL)* <p>Diuréticos tiazídicos</p> <ul style="list-style-type: none"> • clorotiazida (Diuril) • clortalidona (Thalitone) • hidroclorotiazida (Microzide) <p>Otros diuréticos</p> <ul style="list-style-type: none"> • furosemida (Furoscix, Lasix)* • triamtereno (Dyrenium)***
Antiinflamatorios no esteroideos	<ul style="list-style-type: none"> • celecoxib (Celebrex)*** • ketoprofeno (solo genérico) • nabumetona (solo genérico)* • naproxeno (Aleve, Anaprox DS, Naprelan, Naprosyn) • piroxicam (Feldene)***
Psicotrópicos	<p>Antidepresivos</p> <ul style="list-style-type: none"> • doxepina (Silenor)*** • imipramina (Tofranil)*** • paroxetina (Paxil, Pexeva)* <p>Antipsicóticos</p> <ul style="list-style-type: none"> • clorpromazina (solo genérico)* • flufenazina (solo genérico)* • tioridazina (solo genérico)*** <p>Ansiolíticos/Sedantes</p> <ul style="list-style-type: none"> • alprazolam (Xanax)****
Sulfonamidas	<ul style="list-style-type: none"> • acetazolamida (solo genérico) • sulfadiazina (Silvadene, SSD, Thermazene)
Sulfonilurea para la diabetes	<ul style="list-style-type: none"> • glipizida (GlucotroL XL)* • gliburida (Diabeta, Glynase)*

†Los productos combinados de marca que contienen otros ingredientes activos no están en la lista

*Designado como Uso Limitado por Worst Pills, Best Pills

**Designado como No Usar salvo para micosis profundas por Worst Pills, Best Pills

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

****Designado como No Usar salvo para trastornos de pánico por Worst Pills, Best Pills News

Qué hacer

No deje de tomar ningún medicamento recetado sin hablar antes con su médico. Si sabe que está tomando un medicamento que

puede desencadenar fotosensibilidad, intente reducir la exposición a la luz solar para minimizar el riesgo de reacciones cutáneas. Por ejemplo, puede limitar el tiempo que pasa expuesto

a la luz solar directa, especialmente entre las 10 de la mañana y las 4 de la tarde, y llevar ropa de manga larga, así como un sombrero de ala ancha y gafas de sol. A pesar de los raros casos de reacciones fotosensibles provocadas por los protectores solares, las ventajas de utilizarlos para proteger la piel superan estos riesgos.

Si tiene una reacción fototóxica o fotoalérgica a uno de sus medicamentos, comente sus síntomas con el médico que se lo recetó y pregunte si hay algún tratamiento alternativo que pueda probar. Si sus problemas cutáneos persisten, un dermatólogo también puede ayudarle a diagnosticar mejor sus síntomas. Si la reacción cutánea es grave, busque atención médica inmediata en una sala de urgencias.

Referencias

1. Food and Drug Administration. The sun and your medicine. September 25, 2015. <https://www.fda.gov/drugs/special-features/sun-and-your-medicine>. Accessed April 5, 2023.
2. Murphy GM. Investigation of photosensitive disorders. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2004;20(6):305-311.
3. Kim WB, Shelley AJ, Novice K, et al. Drug-induced phototoxicity: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(6):1069-1075.
4. Food and Drug Administration. The sun and your medicine. September 25, 2015. <https://www.fda.gov/drugs/special-features/sun-and-your-medicine>. Accessed April 5, 2023.
5. Kim WB, Shelley AJ, Novice K, et al. Drug-induced phototoxicity: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(6):1069-1075.
6. Food and Drug Administration. The sun and your medicine. September 25, 2015. <https://www.fda.gov/drugs/special-features/sun-and-your-medicine>. Accessed April 5, 2023.
7. Bouchez C. Sun-sensitizing drugs. WebMD. April 26, 2022. <https://www.webmd.com/skin-problems-and-treatments/sun-sensitizing-drugs>. Accessed April 5, 2023.
8. Stein KR, Scheinfeld NS. Drug-induced photoallergic and phototoxic reactions. *Expert Opin Drug Saf*. 2007;6(4):431-443.
9. Blakely KM, Drucker AM, Rosen CF. Drug-induced photosensitivity—an update: culprit drugs, prevention and management. *Drug Saf*. 2019;42(7):827-847.
10. Kim WB, Shelley AJ, Novice K, et al. Drug-induced phototoxicity: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(6):1069-1075.
11. Blakely KM, Drucker AM, Rosen CF. Drug-induced photosensitivity—an update: culprit drugs, prevention and management. *Drug Saf*. 2019; 42:827-847.
12. *Ibid*.
13. Food and Drug Administration. Alpha hydroxy acids. November 22, 2022. <https://www.fda.gov/cosmetics/cosmetic-ingredients/alpha-hydroxy-acids>. Accessed April 5, 2023.
14. Obagi Cosmeceuticals LLC. Label: tretinoin cream. January 2021. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=745cc3ce-60b4-4479-a055-316817567949&type=display>. Accessed April 5, 2023.
15. Blakely KM, Drucker AM, Rosen CF. Drug-induced photosensitivity—an update: culprit drugs, prevention and management. *Drug Saf*. 2019; 42:827-847.
16. IBM Micromedex. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Search term: “Drugs that cause photosensitivity.” Accessed March 23, 2023.

Riesgo infeccioso de los fármacos sintéticos dirigidos empleados en enfermedades inflamatorias inmunomediadas.

Patricia Garcia, Amaya Arrondo, Maria de Miguel

Bol Inf Farmacoter Navar. 2022;30 (2):1-15

<https://doi.org/10.54095/BITN20223002>

Los pacientes con enfermedades inflamatorias inmunomediadas presentan mayor riesgo de desarrollar infecciones respecto a la población general, en parte debido a los tratamientos inmunosupresores. El riesgo de infección asociado a estos tratamientos depende del mecanismo de acción. No existe evidencia de un riesgo aumentado de infecciones graves asociada al uso de apremilast. Por eso, antes de iniciar tratamiento con apremilast no es necesario realizar ningún tipo de prueba más allá de la monitorización clínica de la enfermedad.

El tratamiento con inhibidores de JAK se ha asociado con un aumento del riesgo infeccioso, incluyendo la reactivación de tuberculosis, de herpes zóster, de hepatitis B, entre otras infecciones. Se debe valorar el estado de vacunación, realizar el cribado de infección por hepatitis B, tuberculosis latente y descartar infección activa, sistémica o localizada, antes de iniciar el tratamiento con inhibidores de JAK. Las vacunas inactivadas

recomendadas para los pacientes en tratamiento con inhibidores de JAK son: neumococo, gripe, hepatitis A, hepatitis B, herpes zóster y SARS-Cov-2. Las vacunas vivas atenuadas están contraindicadas en estos pacientes. No se dispone de datos suficientes que demuestren que apremilast o los inhibidores de JAK aumenten el riesgo de infección por COVID-19 y sus complicaciones. Es importante que, tanto los profesionales sanitarios como los pacientes conozcan las medidas de prevención de infecciones y reconozcan los signos y síntomas de infección antes y durante el tratamiento con estos fármacos.

Puede descargar el boletín en este enlace

http://www.navarra.es/NR/rdonlyres/7D41342C-2E85-4098-8C72-BB5F8CB876DD/483616/Bit_v30n3.pdf y el Cuadro 2 en http://www.navarra.es/NR/rdonlyres/7D41342C-2E85-4098-8C72-BB5F8CB876DD/483617/Bit_v30n2Tabla2.pdf

Ácido tranexámico para la menorragia: trombosis y embolia

Rev Prescrire 2023; 32 (247): 106

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (3)*

Tags: antifibrinolítico, trombosis venosa, trombosis arterial

El ácido tranexámico es un antifibrinolítico que se usa para tratar diversas hemorragias, incluyendo la menorragia. Conlleva un

riesgo de trombosis venosa y arterial [1]. La magnitud de este riesgo se ha determinado mediante los resultados de un estudio en el que se dio seguimiento a largo plazo a decenas de miles de pacientes [2].

En Dinamarca, se estableció una cohorte de alrededor de dos millones de mujeres de entre 15 y 49 años usando varias bases de datos de servicios de salud. Se utilizaron muchos criterios de exclusión, principalmente antecedentes de histerectomía, cáncer, diabetes, tromboembolismo, o el uso de tratamientos hormonales o anticoagulantes. La exposición al *ácido tranexámico* se estimó con los datos de dispensación de las farmacias. La dosis más frecuente de *ácido tranexámico* que se usó para tratar la menorragia fue de 1 g tres veces al día, durante cinco días. Durante el período de 1996-2017, la mediana del seguimiento que se dio a las pacientes fue de 5,3 años.

De ellas, 3392 padecieron un episodio de tromboembolismo venoso por primera vez, incluyendo 932 casos de embolia pulmonar; 4198 padecieron un episodio trombótico arterial por primera vez, incluyendo 1343 casos de infarto del miocardio. Se dispensó *ácido tranexámico*, al menos una vez, a 63.896 mujeres. Alrededor del 70% tenían entre 40 y 49 años. Para aproximadamente tres de cada cuatro mujeres, solo se había dispensado una prescripción que, en la mayoría de los casos, equivalía a uno o dos tratamientos de cinco días. En general, en esta población, el uso de *ácido tranexámico* disminuyó durante el transcurso del estudio.

La exposición al *ácido tranexámico* se asoció a un riesgo cuatro veces mayor de padecer tromboembolismo venoso en comparación con quienes no fueron expuestas, con una razón de tasas de incidencia ajustada de 4.0 (intervalo de confianza del 95% [IC95] 1,8-8,8). La exposición no pareció aumentar el riesgo de trombosis arterial.

En la práctica, el *ácido tranexámico*, cuando se usa de manera ocasional para tratar la menorragia, conlleva un riesgo de trombosis, sobre todo venosa, que puede ser grave. Estos efectos adversos graves son desproporcionados cuando el objetivo es reducir la hemorragia que, aunque puede ser molesta, no es grave. En los casos de menorragia grave asociada a un mioma uterino, la primera elección es un dispositivo intrauterino con *levonorgestrel* [3].

Referencias

1. Prescrire Editorial Staff “Tranexamic acid: deaths from thrombosis” *Prescrire Int* 2019; 28 (209): 267.
2. Meaidi A et al. “Oral tranexamic acid and thrombosis risk in women” *EClinicalMedicine* 2021; (35): 8 pages.
3. Prescrire Rédaction “Fibromyome utérin” *Premiers Choix Prescrire*, updated April 2022: 5 pages.

Amoxicilina y cefalosporinas de tercera generación. **Nefrotoxicidad de la amoxicilina y de las cefalosporinas de tercera generación: Una revisión actualizada** (*Nephrotoxicity of Amoxicillin and Third-Generation Cephalosporins: An Updated Review*). Garnier AS, Drablier G, Briet M. et al.

Drug Saf 46, 715–724 (2023). <https://doi.org/10.1007/s40264-023-01316-1>
<https://link.springer.com/article/10.1007/s40264-023-01316-1#citeas>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (3)*

Tags: medicamentos nefrotóxicos, insuficiencia renal por medicamentos, precipitación intratubular del fármaco

La amoxicilina (AMX) y las cefalosporinas de tercera generación (CTG) tienen actividad bactericida de amplio espectro, por lo que se usan con frecuencia en la profilaxis y el tratamiento de las infecciones. Se consideran relativamente seguras, pero recientemente han surgido varios informes sugestivos de que pueden ser bastante nefrotóxicas, especialmente la AMX.

Dada la importancia de la AMX y las CTG para la práctica clínica, utilizando la base de datos PubMed, hicimos una revisión de la literatura centrándonos específicamente en la nefrotoxicidad de estas moléculas. También revisamos brevemente la farmacología de AMX y CTG.

La nefrotoxicidad de AMX se puede deber a varios mecanismos fisiopatológicos, como una reacción de hipersensibilidad tipo IV,

anafilaxia o precipitación intratubular del fármaco y/o en el tracto urinario. En esta revisión, nos centramos en los dos efectos adversos renales más importantes de la AMX, a saber, la nefritis intersticial aguda y la nefropatía por cristales.

Resumimos el conocimiento disponible en términos de incidencia, patogenia, factores, características clínicas y diagnóstico. El objetivo de esta revisión también es subrayar la probable subestimación de la nefrotoxicidad por AMX y educar a los médicos sobre el aumento reciente de la incidencia y el pronóstico renal grave de la nefropatía por cristales. También sugerimos algunos elementos clave para la gestión de estas complicaciones, para evitar su uso inadecuado y limitar el riesgo de nefrotoxicidad. Si bien la lesión renal parece ser más rara con las CTG, se han informado varios patrones de nefrotoxicidad, como nefrolitiasis, anemia hemolítica inmunomediada o nefropatía intersticial aguda, que describimos en la segunda parte de esta revisión.

Apetamin — Un producto importado ilegalmente para el aumento de peso y realzar la silueta

FDA, 27 de abril de 2023

<https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/apetamin-un-producto-importado-ilegalmente-para-el-aumento-de-peso-y-realzar-la-silueta>

La FDA advierte a los consumidores que Apetamin es potencialmente peligroso y que no ha sido evaluado para determinar su seguridad y eficacia

La FDA revisó varios incidentes de efectos adversos graves asociados con el uso de Apetamin, que se comercializa ilegalmente para el aumento de peso y realzar la silueta.

Apetamin no es un producto aprobado por la FDA. Se fabrica en el extranjero y se importa ilegalmente a EE UU. Aunque la FDA restringió la importación de Apetamin, el producto continúa llegando al mercado de EE UU, a menudo a través de su comercialización en línea y en algunas tiendas minoristas. Apetamin se promociona y se vende mucho a través de las redes sociales, a las personas que quieren aumentar de peso y lograr un determinado aspecto físico.

Apetamin contiene ciproheptadina, un antihistamínico potente que en EE UU requiere la receta de un médico.

Efectos adversos peligrosos

Es posible que los consumidores no conozcan los efectos adversos graves asociados con la ciproheptadina o con la cantidad que contiene Apetamin. Debido a que la ciproheptadina es un antihistamínico potente, que a menudo se usa para tratar los síntomas de las alergias, puede causar sedación, deterioro cognitivo, mareos y presión arterial baja. La sobredosis de antihistamínicos es muy peligrosa y, en un plazo de seis horas, puede provocar efectos adversos graves, como los siguientes:

- Desorientación y confusión
- Alucinaciones
- Convulsiones
- Disminución de la frecuencia cardíaca y respiratoria
- Coma
- Muerte

El uso de Apetamin también puede disminuir el estado de alerta mental y se debe advertir a los consumidores que no participen en actividades que requieran un estado de alerta mental y coordinación motora, como conducir un automóvil u operar maquinaria. Los antihistamínicos potentes, como la ciproheptadina que se encuentra en Apetamin, pueden tener efectos aditivos cuando se usan con alcohol y otros depresores del sistema nervioso central (p. ej., hipnóticos, sedantes, tranquilizantes y agentes ansiolíticos).

La agencia revisó varios reportes recientes de efectos adversos que se notificaron al Sistema de Denuncia de Efectos Adversos de la FDA (FAERS, por sus siglas en inglés) y la bibliografía publicada sobre los adultos jóvenes que tomaban Apetamin y que experimentaron trastornos del sistema nervioso (p. ej., mareos, somnolencia y temblores), trastornos cardíacos (p. ej., latidos cardíacos irregulares) y lesión hepática. Además de los efectos notificados, la FDA está preocupada por si la cantidad real de consumidores que experimentan efectos adversos es mayor debido a la falta de reporte.

Un reporte describe el caso de una persona que desarrolló hepatitis autoinmunitaria después de seis semanas de uso diario de Apetamin. Este tipo de hepatitis es una enfermedad crónica y podría convertirse en una enfermedad de por vida. Se trata con corticosteroides y supresores del sistema inmunitario, y si no se trata, puede provocar insuficiencia hepática.

No arriesgue su salud: busque asesoramiento profesional

Los consumidores, cuidadores y padres deben consultar a un médico para obtener opciones seguras para el aumento de peso.

Aviso de seguridad sobre las gotas para los ojos (colirios) de líquido amniótico

(Public Safety Notification on Amniotic Fluid Eyedrops)

FDA Safety Communication, 10 de abril de 2023

<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/public-safety-notification-amniotic-fluid-eyedrops>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (3)*

Tags: alerta a los pacientes por venta de tratamientos no aprobados por la FDA, ojo seco, colirio de líquido amniótico,

Finalidad: Informar al público, incluyendo a pacientes y profesionales de la salud, que los fabricantes están comercializando y distribuyendo gotas oftálmicas de líquido amniótico para tratar, mitigar o curar enfermedades o afecciones (como el síndrome del ojo seco), sin la revisión y aprobación que se requieren antes de la comercialización, lo cual puede plantear importantes problemas de seguridad.

Antecedentes: En general, las gotas oftálmicas de líquido amniótico que se utilizan para tratar enfermedades y afecciones en humanos están reguladas como medicamentos y productos biológicos por la Ley de Servicios de Salud Pública y la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos, y están sujetas a requisitos de revisión y aprobación previos a la comercialización. Actualmente no existen gotas oftálmicas de líquido amniótico aprobadas por la FDA para tratar, mitigar o curar enfermedades o afecciones oculares, y para que un profesional de la salud pueda ofrecer estos productos a los

pacientes, debe estar vigente una solicitud de autorización de un nuevo medicamento en investigación. Además, como estos productos no están aprobados por la FDA, la agencia no dispone de información sobre su fabricación, y no hay certeza de que los productos sean seguros y eficaces para tratar una determinada enfermedad o afección.

Información para los profesionales de salud: Los profesionales de salud deben notificar cualquier efecto adverso relacionado con el uso de gotas para los ojos de líquido amniótico, u otros productos regulados por la FDA, al programa de notificación de efectos adversos MedWatch [1] de la FDA. Para presentar una notificación, utilice el formulario de notificación voluntaria en línea de MedWatch [2]. Una vez completado, el formulario [3] se puede enviar en línea o por fax al 1-800-FDA-0178. La FDA supervisa estos informes y toma las medidas necesarias para garantizar la seguridad de los productos médicos en el mercado.

Información para pacientes y consumidores: Los pacientes y consumidores que estén considerando el tratamiento con gotas oftálmicas de líquido amniótico en EE UU deben:

- Preguntar si la FDA ha revisado el tratamiento. También pueden pedir el número de solicitud de autorización de un nuevo fármaco en investigación emitido por la FDA y la posibilidad de revisar el comunicado de la agencia en el que se indique que hay una solicitud vigente de autorización de un nuevo fármaco en investigación. Solicite esta información antes de recibir el tratamiento y póngase en contacto con su médico personal para confirmarla.
- Solicite la información y haga preguntas si no entiende. Para participar en un ensayo clínico que se requiere para presentar una solicitud de autorización de un nuevo fármaco en investigación, debe firmar un formulario de consentimiento que explica el procedimiento de investigación. El formulario de consentimiento también nombra a la Junta de Revisión Institucional (Institutional Review Board o IRB, o comité de ética en investigación), que garantiza la protección de los derechos y el bienestar de los humanos. Antes de firmar, asegúrese de comprender todo el proceso y los riesgos ya conocidos. También puede solicitar al patrocinador del estudio el manual del investigador, el cual incluye una breve descripción del producto e información sobre su seguridad y eficacia.
- Notifique cualquier efecto adverso relacionado con el uso de gotas oftálmicas de líquido amniótico, u otros productos regulados por la FDA, al programa de notificación de efectos adversos MedWatch [4] de la FDA. Para presentar un informe, utilice el formulario de notificación voluntaria en línea de MedWatch [5]. Una vez completado, el formulario [6] se puede enviar en línea o por fax al 1-800-FDA-0178. La FDA supervisa estos informes y toma las medidas necesarias para garantizar la seguridad de los productos médicos en el mercado.

La FDA ha tomado medidas para advertir a los fabricantes que comercializan las gotas oftálmicas de líquido amniótico,

La FDA advierte que un medicamento para la osteoporosis podría estar relacionado con hipopotasemia grave en algunos pacientes (*News Brief: FDA Warns that Osteoporosis Drug May Be Linked to Severe Hypocalcemia in Certain Patients*)
Worst Pills, Best Pills. Abril de 2023

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (3)*

Tags: denosumab, Prolia, riesgo de infecciones graves, riesgo de fracturas vertebrales, diálisis

El denosumab (Prolia) fue aprobado por la FDA en 2010 para tratar la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con un mayor riesgo de fracturas. El Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen solicitó a la FDA una advertencia de caja negra en el etiquetado/ficha técnica del producto para este medicamento [1] y también lo ha designado como No Usar, ya que sus graves riesgos (incluyendo reacciones de hipersensibilidad, mayor riesgo de infecciones graves, reacciones cutáneas adversas y riesgo de múltiples fracturas vertebrales después de suspender el medicamento) superan sus beneficios [2]. También se ha demostrado que el denosumab causa hipopotasemia (disminución de los niveles de calcio en la sangre).

El 22 de noviembre de 2022, la FDA anunció en un comunicado sobre la seguridad de medicamentos que estaba en proceso de

reguladas como medicamentos y productos biológicos, sin haber sido revisadas y aprobadas. A finales de 2022, la agencia emitió dos cartas sin título (que están disponibles en el sitio web de la FDA [7]), a los fabricantes de estos productos.

La FDA mantiene su compromiso de proteger a los pacientes de productos que no han sido aprobados ni probados, así como el compromiso de trabajar con aquellos que comparten nuestro objetivo de llevar al mercado productos seguros y eficaces para beneficiar a las personas que los necesitan.

Referencias

1. Food And Drug Administration. MedWatch: The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting program. 2023. <https://www.fda.gov/safety/medwatch-fda-safety-information-and-adverse-event-reporting-program>
2. Food And Drug Administration. MedWatch Online Voluntary Reporting Form. (n.d.). https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/index.cfm?action=reporting_home
3. Food And Drug Administration. MedWatch forms for FDA safety reporting. 2022. <https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/medwatch-forms-fda-safety-reporting>
4. Food And Drug Administration. MedWatch: The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting program. 2023b. <https://www.fda.gov/safety/medwatch-fda-safety-information-and-adverse-event-reporting-program>
5. Food And Drug Administration. MedWatch Online Voluntary Reporting Form. (n.d.-b). https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/index.cfm?action=reporting_home
6. Food And Drug Administration. MedWatch forms for FDA safety reporting. 2022b. <https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/medwatch-forms-fda-safety-reporting>
7. Food And Drug Administration. BIMO/Team Biologics/Internet Surveillance/Other. 2023. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/enforcement-actions-cber/bimoteam-biologicsinternet-surveillanceother>

investigar el riesgo de hipopotasemia grave y sintomática, en pacientes con enfermedad renal avanzada —particularmente los que están en diálisis—, que reciben tratamiento con denosumab [3]. La hipopotasemia puede tener consecuencias graves, entre ellas, la hospitalización y la muerte. La FDA seguirá estudiando este posible problema de seguridad y anunciará sus conclusiones y recomendaciones definitivas en una fecha futura.

Si está tomando denosumab, y especialmente si padece una enfermedad renal avanzada, informe inmediatamente a su médico si experimenta cualquier síntoma de hipopotasemia, incluyendo hormigueo o entumecimiento inusual en manos, brazos, piernas o pies; espasmos o calambres musculares dolorosos; dificultad para respirar; vómitos; convulsiones; o ritmo cardíaco irregular.

No suspenda el denosumab sin consultar a su médico, ya que una interrupción repentina puede provocar efectos adversos graves. Si usted padece una enfermedad renal avanzada, hable con su

médico sobre los tratamientos alternativos para su osteoporosis.

Notifique cualquier efecto adverso causado por denosumab al programa MedWatch de la FDA llamando al 1-888-463-6332 o visitando <https://www.fda.gov/MedWatch>.

Referencias

1. Public Citizen. Petition to the Food and Drug Administration for a boxed warning on denosumab (PROLIA). <https://www.citizen.org/wp-content/uploads/2478.pdf>. Accessed February 23, 2023.

2. Review of the osteoporosis drug denosumab (PROLIA). *Worst Pills, Best Pills News*. April 2019. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1256>. Accessed January 30, 2023.
3. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA investigating risk of severe hypocalcemia in patients on dialysis receiving osteoporosis medicine Prolia (denosumab). November 22, 2022. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-investigating-risk-severe-hypocalcemia-patients-dialysis-receiving-osteoporosis-medicine-prolia>. Accessed January 30, 2023.

Escopolamina (Escopolamina B. Braun): reacciones adversas por confusión con butilescopolamina (Buscapina, Butilescopolamina Aurovitas)

AEMPS, abril 2023

<https://www.aemps.gob.es/informa/escopolamina-escopolamina-b-braun-reacciones-adversas-por-confusion-con-butilescopolamina-buscapina-butilescopolamina-aurovitas/>

- Se han notificado reacciones adversas graves por confusión entre dos principios activos diferentes: administración de escopolamina en lugar de butilescopolamina
- Esta confusión puede provocar un cuadro anticolinérgico debido a la sobredosis de escopolamina que puede poner en riesgo la vida del paciente

El Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV-H) ha recibido cinco casos de reacciones adversas graves relacionados con la administración errónea de escopolamina en lugar de butilescopolamina. Los pacientes afectados requirieron asistencia médica. Los errores detectados indican que la confusión se puede presentar en la prescripción, en la dispensación y en la administración del medicamento.

La butilescopolamina bromuro (en el pasado denominada escopolamina butilbromuro), por su estructura química de una sal de amonio cuaternaria, no atraviesa la barrera hematoencefálica. Está indicada para el tratamiento de espasmos agudos del tracto gastrointestinal, biliar y genitourinario (consultar la ficha técnica para información detallada). La escopolamina hidrobromuro, en cambio, tiene estructura de amina terciaria por lo que atraviesa la barrera hematoencefálica y está indicada como premedicación en la anestesia para reducir la salivación excesiva y las secreciones del tracto respiratorio (consultar la ficha técnica para información detallada).

La denominación muy similar de los dos principios activos los hace susceptibles de confusión. Sin embargo, sus indicaciones y dosificación son muy diferentes. Pueden consultarse las fichas técnicas de los distintos medicamentos en el Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA).

La administración por error de escopolamina a dosis de butilescopolamina supone una sobredosis que puede provocar reacciones adversas anticolinérgicas a nivel del sistema nervioso central con consecuencias graves. Los signos y síntomas característicos de la sobredosis de escopolamina son cefalea, náuseas, vómitos, visión borrosa, confusión, desorientación, pérdida de memoria y alucinaciones.

Recomendaciones para profesionales sanitarios

- Prestar atención detallada a la posible confusión entre escopolamina y butilescopolamina, tanto en la prescripción como en la dispensación y administración del medicamento.
- Antes de dispensar o de administrar el medicamento, verificar el nombre, dosis, forma farmacéutica e indicación correspondientes.
- Facilitar la diferenciación entre los medicamentos con nombres similares en todas las etapas de la utilización del medicamento.
- Ante la eventual sospecha de sobredosis de escopolamina, seguir las recomendaciones de tratamiento (ficha técnica apartado 4.9: sobredosis).

Las gliptinas para la diabetes tipo 2, designadas como "No Usar", también aumentan el riesgo de inflamación de la vesícula biliar ("Do Not Use" Type 2 Diabetes Gliptin Drugs Also Raise Risk of Gallbladder Inflammation)

Worst Pills, Best Pills. marzo de 2023

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (3)*

Tags: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, alogliptina, Nesina, linagliptina, Tradjenta, saxagliptina, Onglyza, sitagliptina, Januvia, flozinas, miméticos de la incretina, dulaglutida, Trulicity, exenatida, Bydureon Bcise, Byetta, liraglutida, Saxenda, Victoza, la lixisenatida, Adlyxin, semaglutida, Ozempic, Rybelsus, Wegovy, agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1

Las gliptinas, o inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), son una familia de fármacos que se utilizan para tratar la diabetes tipo 2 [1]. Este subconjunto de medicamentos denominados fármacos basados en incretina, se toman por vía oral e incluyen a la alogliptina (Nesina), la linagliptina (Tradjenta), la saxagliptina (Onglyza) y la sitagliptina (Januvia). El Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen ha clasificado a todos los fármacos de

esta familia como medicamentos "No usar", ya que sus limitados beneficios para reducir los niveles de azúcar en la sangre no compensan sus notables riesgos, los cuales incluyen dolor articular intenso, pancreatitis aguda, insuficiencia cardíaca y reacciones cutáneas graves [2].

Un nuevo estudio publicado en junio de 2022 en la revista médica *British Medical Journal* (BMJ) [3] demostró que, en comparación con otros fármacos para la diabetes, las gliptinas ponen a los pacientes en un mayor riesgo relativo de padecer una serie de enfermedades biliares o de la vesícula biliar, como cálculos biliares (colecistitis) e inflamación de la vesícula biliar (colecistitis, afección que suele requerir la extirpación quirúrgica de la vesícula biliar). Aunque el riesgo absoluto de estos efectos adversos fue relativamente bajo, con unos 11 casos adicionales por 10.000 años-persona, estos se suman a los numerosos riesgos ya conocidos de estos medicamentos.

Las familias de medicamentos incluidas en el estudio

Cuando los pacientes con diabetes de tipo 2 no pueden mantener el nivel adecuado de azúcar en la sangre solo con dieta y ejercicio, los médicos les pueden recetar uno o más medicamentos para la diabetes.

Existen varios tipos de medicamentos que actúan de distintas formas para reducir los niveles de azúcar en la sangre.

El nuevo estudio comparó a las gliptinas con varias otras familias de fármacos para la diabetes en dos metaanálisis distintos (estudios que analizan datos agrupados de otros múltiples estudios) [4]. Un metaanálisis incluyó 82 ensayos clínicos que compararon a las gliptinas con fármacos no basados en incretina, o con placebo. En otro metaanálisis, los investigadores incluyeron 184 estudios que compararon a las gliptinas con otras dos clases de medicamentos para la diabetes (agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 y flozinas), o con la atención estándar, con otros tipos de fármacos para la diabetes o con placebo.

Agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1

Los agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 (también denominados miméticos de incretinas) están basados en la incretina, (al igual que las gliptinas), aunque casi todos los fármacos de esta clase son inyectables. Los miméticos de la incretina incluyen a la dulaglutida (Trulicity), la exenatida (Bydureon Bcise, Byetta), la liraglutida (Saxenda, Victoza), la lixisenatida (Adlyxin) y la semaglutida (Ozempic, Rybelsus, Wegovy). Los medicamentos de esta familia también han sido designados como "No usar" por el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen, ya que los beneficios limitados de estos fármacos no compensan los efectos adversos graves — incluyendo riesgos cardiovasculares, la pancreatitis y el cáncer de páncreas y tiroides [5]—.

Flozinas

A diferencia de las gliptinas y los miméticos de la incretina, las "flozinas" o inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) son fármacos para la diabetes no basados en la incretina. Las flozinas se toman por vía oral e incluyen la canagliflozina (Invokana), la dapagliflozina (Farxiga), la empagliflozina (Jardiance) y la ertugliflozina (Steglatro).

Los resultados del nuevo estudio [6]

El conjunto de estudios que compararon a las gliptinas, flozinas y miméticos de la incretina, entre sí, con el placebo o con otros fármacos antidiabéticos, reveló que los pacientes con diabetes tipo 2 presentaban un mayor riesgo de desarrollar enfermedades biliares o de la vesícula biliar cuando tomaban uno de los dos fármacos basados en incretina, gliptinas o miméticos de la incretina, en comparación con los pacientes que tomaban flozinas, otros medicamentos para la diabetes o placebo.

Por ejemplo, en comparación con los pacientes que tomaban flozinas, los que tomaban gliptinas tenían un riesgo relativo un 55% mayor de desarrollar inflamación de la vesícula biliar, y los que tomaban miméticos de la incretina tenían un riesgo relativo un 46% mayor. Los pacientes que tomaban gliptinas o miméticos de la incretina tenían un 31% y un 46% más de probabilidades de desarrollar cálculos biliares, respectivamente, que los que tomaban flozinas.

En el otro conjunto de ensayos clínicos que compararon a las gliptinas con los fármacos no basados en la incretina, o con placebo, las gliptinas también aumentaron el riesgo relativo de inflamación de la vesícula biliar, en comparación con los otros tratamientos. Por ejemplo, los pacientes que tomaban gliptinas tenían un 43% más de riesgo relativo de desarrollar inflamación de la vesícula biliar que los del grupo de control, riesgo que aumentaba al 51% cuando los pacientes tomaban gliptinas durante 26 semanas o más. Sin embargo, el estudio también reveló que las gliptinas solo aumentaban mínimamente el riesgo relativo de cálculos biliares de los pacientes y no provocaban un mayor riesgo de enfermedades biliares, en comparación con los fármacos no basados en la incretina o el placebo.

Los principales riesgos asociados al tratamiento a largo plazo son especialmente preocupantes, ya que los pacientes suelen tomar este tipo de fármacos durante un período más largo que cuando participan en los ensayos clínicos. Esto podría significar que el riesgo de enfermedades biliares y de la vesícula biliar de los pacientes es aún mayor que el que se indica en este estudio.

Qué hacer

No utilice ninguna de las gliptinas o miméticos de la incretina comentados en este artículo, ya que no hay evidencia contundente de que estas ofrezcan mayores beneficios a los pacientes que otros medicamentos para la diabetes, sino que más bien se asocian a efectos adversos significativos. Si está tomando alguno de los medicamentos descritos anteriormente, consulte a su médico para cambiar a otro medicamento para la diabetes que sea más seguro. No suspenda ningún medicamento antes de consultar a su médico.

Si está tomando gliptinas o miméticos de la incretina y experimenta síntomas relacionados con la inflamación de la vesícula biliar —incluyendo dolor intenso en la parte superior derecha del abdomen (que a menudo surge tras una comida de alto contenido graso), junto con náuseas, vómitos y fiebre—, pregunte a su médico si podrían estar relacionados con el medicamento.

Notifique todos los efectos adversos graves relacionados con las gliptinas u otros medicamentos al programa de notificación de efectos adversos MedWatch de la FDA visitando

<http://www.fda.gov/MedWatch> o llamando al 800-FDA-1088.

Referencias

1. A Review of the ‘Gliptin’ Diabetes Drugs. *Worst Pills, Best Pills News*. March 2012. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/784>. Accessed December 19, 2022.
2. Food and Drug Administration Warns of Severe Joint Pain with Diabetes Drug. *Worst Pills, Best Pills News*. September 2015. <https://www.worstpills.org/e-alerts/view/116>. Accessed December 19, 2022.
3. He L, Wang J, Ping F, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and gallbladder or biliary disease in type 2 diabetes: systematic review

- and pairwise and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2022;377:e068882
4. He L, Wang J, Ping F, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and gallbladder or biliary disease in type 2 diabetes: systematic review and pairwise and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2022;377:e068882
 5. Incretin-Mimetic Drugs: Do Not Use to Treat Diabetes. *Worst Pills, Best Pills News*. August 2016. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1047>. Accessed December 6, 2022.
 6. He L, Wang J, Ping F, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and gallbladder or biliary disease in type 2 diabetes: systematic review and pairwise and network under meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2022;377:e068882

Ibrutinib: aumento del riesgo de muerte súbita

Rev Prescrire 2023; 32 (247): 104-105

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (3)*

Tags: Imbruvica, tratamiento del linfoma, tratamiento de la leucemia, trombocitopenia, enfermedad pulmonar intersticial, arritmia cardíaca

- Los datos de los ensayos clínicos demuestran que el *ibrutinib* quintuplica el riesgo de muerte cardíaca o de muerte súbita, comparado con otros fármacos. El *ibrutinib* (Imbruvica) es un antineoplásico que inhibe varias tirosinas cinasas, incluyendo a la tirosina cinasa Bruton. En la UE, está autorizado como monoterapia o en combinación con otros fármacos, para tratar a algunos pacientes adultos con linfoma de células del manto, leucemia linfocítica crónica o macroglobulinemia de Waldenström, a pesar de que no existe evidencia clara de su beneficio clínico. El *ibrutinib* conlleva un riesgo de numerosos efectos adversos —en ocasiones, graves—, incluyendo: trombocitopenia y hemorragias; neutropenia e infecciones; enfermedad pulmonar intersticial; cáncer; ictus; arritmia e insuficiencia cardíaca [1-3].

A finales de 2022, la empresa que comercializa el *ibrutinib* informó que “la evaluación de los datos provenientes del conjunto de ensayos clínicos con *ibrutinib*” (no se proveyeron detalles) demostró que la incidencia bruta de muerte súbita o muerte cardíaca fue aproximadamente cinco veces mayor entre los pacientes que tomaban *ibrutinib* (5 muertes cardíacas por cada 1000 pacientes) que en los otros grupos (1 muerte por cada 1000) [4]. A finales de 2022, se añadieron al resumen de las características del producto (RCP) europeo del *ibrutinib* las siguientes recomendaciones relacionadas con este riesgo cardíaco:

- Se debería hacer una evaluación clínica apropiada de los antecedentes cardíacos y de la función cardíaca antes de comenzar el tratamiento con *ibrutinib*. En el caso de los pacientes con “factores de riesgo relevantes para padecer episodios cardíacos”, el balance riesgo-beneficio del *ibrutinib* se debería evaluar “cuidadosamente” y “se puede considerar un tratamiento alternativo”.
- Los “pacientes de edad avanzada”, los que tienen comorbilidades cardíacas o una reducción de la autonomía (una puntuación de 2 o mayor en la escala de actividad del Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]) pueden tener

un riesgo mayor de padecer episodios cardíacos “súbitos y mortales”.

- La función cardíaca de los pacientes que reciben *ibrutinib* se debería monitorear “cuidadosamente”. Si aparecen síntomas de insuficiencia cardíaca o una arritmia, se debería reducir la dosis o interrumpir el medicamento, según la gravedad del trastorno cardíaco y la enfermedad que se está tratando [2,4,5]. Además, se ha añadido el paro cardíaco a la lista de efectos adversos del *ibrutinib* [2,4].

El 3 de enero de 2023, en el sitio web de la EMA no había informes que evaluaran los datos que ocasionaron estos cambios.

¿Se debe tener precaución también con el acalabrutinib? El *acalabrutinib*, al igual que el *ibrutinib*, es un inhibidor de la tirosina cinasa Bruton. En algunos ensayos clínicos, los trastornos cardíacos parecieron ser más frecuentes en los grupos que tomaban *acalabrutinib*, solo o en combinación con otros fármacos, que en los grupos control (14% frente al 8%, respectivamente). Consistieron principalmente en arritmias, incluyendo fibrilación auricular [6].

En la práctica, el conocimiento de los efectos adversos de un medicamento se amplía lentamente después de que se empieza a comercializar. El aumento de la incidencia de muerte cardíaca o muerte súbita con el *ibrutinib* es una adición a su perfil de efectos adversos, que ya era problemático. A comienzos de 2023, al no disponer de información adicional y debido a la imprecisión de las recomendaciones que se añadieron al RCP, es recomendable evitar el uso de *ibrutinib* en pacientes que, debido a su función cardíaca o a que están recibiendo otros tratamientos, tienen un riesgo mayor de padecer episodios cardíacos graves.

Referencias

1. “Ibrutinib - Relapsed chronic lymphocytic leukaemia and mantle cell lymphoma: uncertain impact on survival” *Prescrire Int* 2016; 25 (170): 89-92.
2. European Commission “SmPC-Imbruvica” 15 November 2022.
3. “Ibrutinib (Imbruvica®) + un anti-CD20 et leucémie lymphoïde chronique en première ligne” *Rev Prescrire* 2021; 41 (455): 656-657.
4. ANSM “Imbruvica (ibrutinib): nouvelles mesures de réduction des risques, incluant des recommandations de modifications de dose, en raison du risque accru d’évènements cardiaques graves - Lettre aux professionnels de santé” November 2022: 3 pages.

5. ANSM “Retour d’information sur le PRAC d’octobre 2022 (26-29 septembre). Imbruvica (ibrutinib): nouvelles mesures de réduction du risque, incluant des modifications de dose, en raison d’un risque accru de manifestations cardiaques graves” October 2022: 3 pages.

6. “Acalabrutinib (Calquence®) in chronic lymphocytic leukaemia” *Prescrire Int* 2022; 31 (236): 95.

Carta de la FDA para evitar la venta de moduladores selectivos de los receptores de andrógenos (SARM)

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (3)

Tags: venta de medicamentos no aprobados por la FDA, Warrior Labz, efectos secundarios de SARM

A principios de junio de 2023, la FDA envió una carta de advertencia a una empresa minorista con sede en California, Warrior Labz SARMS, para que dejara de vender moduladores selectivos de los receptores de andrógenos (SARM) para uso en humanos a través del Internet.

Los SARM son "sustancias químicas que imitan los efectos de la testosterona y los esteroides anabolizantes", no están aprobados por la FDA y se asocian a problemas graves de salud, incluyendo:

aumento del riesgo de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular,
psicosis o alucinaciones,
alteraciones del sueño,
disfunción sexual,
lesiones hepáticas e insuficiencia hepática aguda,
infertilidad,
aborto espontáneo,
reducción del tamaño de los testículos.

A pesar de que la etiqueta de los productos de Warrior Labz SARMS dice que el producto no es para consumo humano y solo se debe utilizar para hacer investigación, la investigación de la FDA ha concluido que Warrior Labz SARMS los estaba

vendiendo. Su página web afirmaba que servían para tratar la pérdida de peso o promover el desarrollo muscular. Entre estos productos se encontraban RAD-140 Testolone, MK-677 Ibutamoren, MK-2866 Ostarine y LGD-4033 Ligandrol.. La FDA ha mandado cartas similares a otras empresas, e incluso ha emprendido acciones penales contra algunas de ellas.

La agencia también expresó su preocupación por la venta de productos inyectables o de administración intranasal.

La FDA afirmó que sigue recibiendo informes de efectos adversos asociados al uso de SARM, a pesar de que muchos no se notifican, ya sea porque los que los sufren se atreven a reconocer que están utilizando este tipo de sustancias o porque no son conscientes de que sus síntomas están relacionados con los productos SARM. Estos productos también se están promoviendo a través de las redes sociales, ya sea como suplementos dietéticos o como medicamentos experimentales.

En EE UU, la venta de estas sustancias es ilegal, y la FDA dice que corresponde al dueño de Warrior Labz SARMS garantizar que su empresa cumple con los requisitos de la ley federal.

Fuente original

1. DePeau M. Another Online SARMS Retailer Gets a Warning From the FDA— Warrior Labz SARMS markets several drugs they claim could address weight loss, muscle growth. Michael DePeau. MedPage Today June 22, 2023

Interacciones

Interacciones importantes del felodipino para la hipertensión con otros medicamentos

(Important Drug Interactions for the Hypertension Drug Felodipine)

Worst Pills, Best Pills. Abril de 2023

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (3)*

Tags: intoxicación por felodipino, atazanavir, cimetidina, claritromicina, ciclosporina, eritromicina, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, nelfinavir, carbamazepina, Carbatrol, Epitol, Equetro, Tegretol, Teril, oxcarbazepina, Oxtellar XR, Trileptal

Los pacientes que toman felodipino (disponible solo en genérico), un bloqueador de los canales de calcio que se receta con frecuencia, deben saber que tiene interacciones clínicamente importantes con muchos otros medicamentos de venta con receta, así como con el suplemento alimenticio hierba de San Juan.

El felodipino fue aprobado inicialmente por la FDA en 1991 y solo está aprobado para el tratamiento de la hipertensión (presión arterial alta) [1]. A menudo se utiliza en combinación con otros medicamentos antihipertensivos.

Medicamentos que pueden aumentar el riesgo de intoxicación por felodipino [2, 3]

Como muchos otros fármacos, el felodipino es metabolizado (descompuesto o modificado químicamente) por unas sustancias del hígado llamadas enzimas. Una importante enzima hepática, conocida como CYP3A4, descompone el felodipino y ayuda a eliminarlo del organismo.

El siguiente Cuadro contiene ejemplos de medicamentos orales que pueden inhibir el CYP3A4. La lista incluye a ciertos antibióticos, antifúngicos y antivirales para la infección por VIH, así como al inmunosupresor (utilizado en el trasplante de órganos) ciclosporina (Gengraf, Neoral, Sandimmune) y al inhibidor de los receptores H2 de la histamina y supresor de ácidos estomacales cimetidina (Tagamet HB).

Cuando se toman concomitantemente (al mismo tiempo) con felodipino, estos fármacos inhibidores del CYP3A4, al disminuir la velocidad de descomposición del felodipino, pueden aumentar los niveles de este medicamento en la sangre hasta alcanzar

niveles tóxicos. La intoxicación por felodipino puede dar lugar a una presión arterial peligrosamente baja y a una frecuencia cardíaca rápida o lenta.

Ejemplos de medicamentos orales que pueden aumentar el riesgo de intoxicación por felodipino

Generic Name	Brand Name(s)†	Drug Class
atazanavir	Reyataz	Medicamento antiviral para infección por VIH
cimetidina	Tagamet HB	Antagonista H2
claritromicina*	Biaxin XL	Antibiótico macrólido
ciclosporina	Gengraf, Neoral, Sandimmune	Immunosupresor (utilizado en el trasplante de órganos)
eritromicina	E.E.S., E.E.S. 400, Ery-TAB, Eryc, Eryped	Antibiótico macrólido
fluconazol	Diflucan	Fármaco antifúngico
itraconazol**	Sporanox, Tolsura	Fármaco antifúngico
ketoconazol***	Solo genérico	Fármaco antifúngico
nelfinavir	Viracept	Medicamento antiviral para infección por VIH

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

*Designado como Uso Limitado por Worst Pills, Best Pills

**Designado como No Usar salvo para micosis profundas por Worst Pills, Best Pills

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

Medicamentos que pueden disminuir la eficacia del felodipino [4, 5, 6]

Ciertos medicamentos anticonvulsivos orales —como la carbamazepina (Carbatrol, Epitol, Equetro, Tegretol, Teril) y la oxcarbazepina (Oxtellar XR, Trileptal)— pueden aumentar la actividad de la enzima hepática CYP3A4.

Cuando se toman concomitantemente con el felodipino, estos fármacos estimulantes del CYP3A4, al aumentar la tasa de descomposición del felodipino, pueden disminuir los niveles de este medicamento en la sangre, lo que puede dar lugar a un tratamiento inadecuado de la hipertensión.

El suplemento alimenticio Hierba de San Juan también puede aumentar la actividad de la enzima hepática CYP3A4. Por lo tanto, el uso concomitante de este suplemento con el felodipino puede provocar una disminución de los niveles de este último en la sangre y resultar en un tratamiento inadecuado de la hipertensión.

Otras interacciones importantes [7, 8]

Clopidogrel (Plavix)

El uso concomitante de felodipino con el antiagregante plaquetario clopidogrel —el cual se utiliza para reducir el riesgo de ataque cardíaco y derrame cerebral en aquellos pacientes con alto riesgo de padecerlos— puede bloquear la activación del clopidogrel e interferir así con sus efectos antiagregantes plaquetarios y su capacidad para prevenir un ataque cardíaco o derrame cerebral

Digoxina (Lanoxin)

El uso concomitante del felodipino con el medicamento para el corazón digoxina —utilizada para tratar la insuficiencia cardíaca y controlar la frecuencia cardíaca en la fibrilación auricular— puede provocar un problema cardíaco conocido como bloqueo cardíaco completo y frecuencia cardíaca lenta, así como un aumento transitorio de los niveles de digoxina, lo que podría provocar intoxicación por digoxina en ciertos pacientes. Los

síntomas de intoxicación por digoxina incluyen pérdida de apetito, náuseas, vómitos y fatiga. Los pacientes que toman digoxina pueden necesitar un cambio de dosis y se deben someter a un monitoreo más frecuente de los niveles de esta en la sangre después de iniciar, interrumpir o ajustar la dosis del felodipino.

Zumo de pomelo

El pomelo contiene una sustancia que inhibe la enzima hepática CYP3A4. Se ha demostrado que consumir zumo de pomelo mientras se toma felodipino puede llegar a triplicar los niveles de felodipino en la sangre, lo que puede producir una intoxicación por este medicamento. Los pacientes que toman felodipino deben evitar ingerir pomelo y zumo de pomelo. Además, el zumo de pomelo debe suspenderse durante dos o tres días antes de iniciar el tratamiento con felodipino.

Qué hacer

Si necesita tratamiento con felodipino, revise todos sus otros medicamentos con su médico para evaluar si existen interacciones farmacológicas potencialmente significativas. Si está tomando ciertos medicamentos que interactúan con el felodipino, puede que necesite ajustar las dosis o someterse a un monitoreo más frecuente de los niveles en sangre de tales medicamentos, o su médico puede aconsejarle que tome un medicamento diferente para su hipertensión. No consuma zumo de pomelo mientras esté tomando felodipino. Tenga en cuenta que otros medicamentos no mencionados en este artículo también pueden tener interacciones peligrosas con el felodipino.

Por último, hable con su médico antes de cambiar o suspender cualquier medicamento recetado.

Referencias

1. Torrent Pharmaceuticals. Label: felodipine. July 2022. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=60fb803e-ccf7-46f2-b506-e157ce440f87&type=display>. Accessed February 8, 2023.
2. IBM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Search term: “felodipine.” Accessed February 8, 2023.

3. Torrent Pharmaceuticals. Label: felodipine. July 2022. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=60fb803e-ccf7-46f2-b506-e157ce440f87&type=display>. Accessed February 8, 2023.
4. IBM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Search term: "felodipine." Accessed February 8, 2023.
5. Torrent Pharmaceuticals. Label: felodipine. July 2022. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=60fb803e-ccf7-46f2-b506-e157ce440f87&type=display>. Accessed February 8, 2023.
6. Andreasen AH, Brøsen K, Damkier P. A comparative pharmacokinetic study in healthy volunteers of the effect of carbamazepine and oxcarbazepine on cyp3a4. *Epilepsia*. 2007;48(3):490-496.
7. IBM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Search term: "felodipine." Accessed February 8, 2023.
8. Torrent Pharmaceuticals. Label: felodipine. July 2022. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=60fb803e-ccf7-46f2-b506-e157ce440f87&type=display>. Accessed February 8, 2023.

Interacciones de la levotiroxina, el medicamento para la tiroides, con otros medicamentos y alimentos

(*Drug and Food Interactions for the Thyroid Medication Levothyroxine*)

Worst Pills, Best Pills. marzo de 2023

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (3)*

Tags: Euthyrox, Levolet, Levo-T, Levoxyl, Synthroid, Thyquidity, Thyro-TABS, Tirosint, Tirosint-SOL, Unithroid, hormona tiroidea, hidróxido de aluminio, amiodarona, carbonato de calcio, cloroquina, colestiramina, ciprofloxacina, colesvelam, colestipol, estrógenos, dexlansoprazol, esomeprazol, sulfato de hierro, imatinib, fenitoína, rifampicina

La levotiroxina (Euthyrox, Levolet, Levo-T, Levoxyl, Synthroid, Thyquidity, Thyro-TABS, Tirosint, Tirosint-SOL, Unithroid), un medicamento oral de venta con receta de uso frecuente es químicamente idéntica a la hormona tiroidea humana tiroxina [1]. Se toma una vez al día, principalmente para tratar el hipotiroidismo (o glándula tiroides hipoactiva).

En general, la absorción de la levotiroxina aumenta con el ayuno y disminuye con el envejecimiento y los problemas de malabsorción. Cabe destacar que una amplia gama de medicamentos de venta con receta y de venta libre, suplementos alimenticios, e incluso ciertos alimentos, pueden afectar la absorción o eficacia de la levotiroxina cuando se toman concomitantemente (al mismo tiempo) con esta. En menor medida, la levotiroxina también puede alterar los efectos de otros medicamentos. A continuación, se analizan estas interacciones para ayudar a los consumidores de levotiroxina a reconocer y evitar alteraciones en su tratamiento farmacológico.

Medicamentos y suplementos que afectan a la levotiroxina

En general, la mayoría de las interacciones farmacológicas con la levotiroxina implican una alteración en su absorción o su efecto terapéutico [2]. En el Cuadro siguiente se incluyen numerosos medicamentos orales que pueden producir este tipo de interacciones cuando se toman de forma concomitante con la levotiroxina. Entre estos medicamentos se incluyen los secuestrantes de ácidos biliares utilizados para reducir los niveles de colesterol en la sangre (como el colesvelam [Welchol]); los inhibidores de la bomba de protones utilizados para suprimir la acidez del estómago (como el esomeprazol [Nexium]); las resinas de intercambio iónico utilizadas para reducir los niveles de potasio en la sangre (como el patiromer [Veltassa]), o los niveles de fosfato en la sangre (como el lantano [Fosrenol]); medicamentos hormonales para la menopausia (como los estrógenos conjugados [Premarin]); el anticonvulsivo fenitoína (Dilantin, Phenytek); y ciertos antibióticos (como la ciprofloxacina [Cipro]).

Además, el uso concomitante de antiácidos que contienen aluminio, calcio o magnesio, que se utilizan para tratar la acidez estomacal, y ciertos suplementos dietéticos que contienen hierro, calcio y cromo, así como el medicamento de venta libre para los cólicos, simeticona (Infacol), pueden disminuir la absorción o la eficacia de la levotiroxina [3]. Ciertas hierbas (incluidas la búgula y *Lithospermum*) también parecen reducir la eficacia de la levotiroxina.

Por el contrario, la absorción de la levotiroxina aumenta cuando se toma con vitamina C [4]. Además, el medicamento para la diabetes, semaglutida (Rybelsus), puede aumentar los niveles de levotiroxina en la sangre.

Medicamentos cuyos efectos se ven afectados por la levotiroxina

La levotiroxina altera los efectos de ciertos medicamentos cuando se toman concomitantemente con esta. Por ejemplo, reduce los efectos terapéuticos de la digoxina (Lanoxin), el medicamento para el corazón, y de la insulina para tratar la diabetes (Humalog, Humulin, Lantus, Levemir, Novolin, Novolog y otros) [7].

Por el contrario, la levotiroxina aumenta los efectos del agonista alfa-adrenérgico, midodrina (Orvaten) —lo que provoca un aumento en el riesgo de hipertensión—, y de ciertos anticoagulantes como la warfarina (Jantoven) —lo que provoca un aumento en el riesgo de sangrado [8]—.

Además, el uso concomitante de la levotiroxina con los antidepresivos tricíclicos (como la amitriptilina [solo genérico]) o los antidepresivos tetracíclicos (como la lamaprotalina [solo genérico]) puede aumentar los efectos terapéuticos y tóxicos de ambos medicamentos.

Interacciones de la levotiroxina con los alimentos

El consumo simultáneo de ciertos alimentos y bebidas con la levotiroxina puede disminuir o retrasar su absorción. Entre ellos se incluyen productos con fibra (como hojuelas de salvado, barritas de fibra y bebidas integrales o con fibra), café, harina de semilla de algodón, pomelo, productos de soya (que pueden estar presentes en algunas harinas y leches de fórmula para lactantes) y nueces [9, 10].

Además, el uso concomitante de levotiroxina con el alga kelp puede aumentar el riesgo de hipotiroidismo o hipertiroidismo (tiroides hiperactiva), alterar los requisitos de dosis de

levotiroxina o producir pruebas inexactas de la función tiroidea [11].

Ejemplos de medicamentos orales que pueden disminuir la absorción o efectividad de la levotiroxina cuando se toman concomitantemente [5, 6]

Nombre genérico	Marca(s)†	Categoría del medicamento
hidróxido de aluminio	Amphojel	Antiácido
amiodarona*	Pacerone	Medicamento para las arritmias
carbonato de calcio	Cal-Gest Antacid, Tums	Antiácido
cloroquina*	Solo genérico	Antimalárico
colestiramina	Locholest, Prevalite	Secuestrante de ácidos biliares
ciprofloxacina*	Cipro	Antibiótico
colesevelam	Welchol	Secuestrante de ácidos biliares
colestipol	Colestid	Secuestrante de ácidos biliares
estrógenos conjugados*	Premarin	Medicamento de la terapia hormonal para la menopausia
dexlansoprazol*	Dexilant	Inhibidor de la bomba de protones
esomeprazol*	Nexium	Inhibidor de la bomba de protones
estrógenos esterificados*	Menest	Medicamento hormonal para la menopausia
estradiol*	Solo genérico	Medicamento hormonal para la menopausia
estramustina	Emcyt	Medicamento para el cáncer de próstata
estropipate	Ogen 5	Medicamento hormonal para la menopausia
sulfato de hierro	Feosol	Medicamento para la anemia por deficiencia de hierro
imatinib	Gleevec	Medicamento de quimioterapia
lansoprazol*	Prevacid	Inhibidor de la bomba de protones
lantani	Fosrenol	Aglutinante de fosfato
lopinavir	Kaletra	Antiviral para la infección por VIH
omeprazol*	Prilosec	Inhibidor de la bomba de protones
orlistat**	Xenical, Alli	Medicamento para bajar de peso
pantoprazol*	Protonix	Inhibidor de la bomba de protones
patiomer	Veltassa	Aglutinante de potasio
fenoitina	Dilantin, Phenytek	Anticonvulsivo
rabeprazol*	Aciphex	Inhibidor de la bomba de protones
raloxifeno***	Evista	Modulador selectivo del receptor de estrógeno
rifampicina	Rifadin, Rimactane	Antibiótico
ritonavir	Norvir	Antiviral para la infección por VIH
sertralina*	Zoloft	Antidepresivo inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina
sevelamer	Renagel, Renvela	Aglutinante de fosfato
simeticona**	Genasyme, Mylicon	Medicamento antiflatulento
simvastatina	Flolipid, Zocor	Estatina para disminuir el colesterol
sucralfate*	Carafate	Medicamento para las úlceras duodenales

† Los productos combinados de marca que contienen otros ingredientes activos no están en la lista.

*Designado como Uso Limitado por Worst Pills, Best Pills

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

***Designado como No Usar para la Osteoporosis por Worst Pills, Best Pills

Qué hacer

Si necesita tratamiento con levotiroxina, tómela con el estómago vacío, idealmente entre media y una hora antes del desayuno con agua, no con zumo, café o —en el caso de los lactantes— leche de fórmula a base de soya. Tome la levotiroxina al menos una hora antes de consumir cualquiera de los alimentos y bebidas que se mencionan en este artículo.

Revise todos sus otros medicamentos con su médico para evaluar posibles interacciones significativas de otros medicamentos con la levotiroxina. Si alguno de sus medicamentos puede interactuar con la levotiroxina, es posible que su médico le recomiende que tome levotiroxina al menos cuatro horas antes de tomar ese medicamento. Su médico también puede ajustar su dosis de levotiroxina, monitorear sus niveles de tiroides con más frecuencia o aconsejarle que tome un medicamento alternativo en lugar del medicamento con el que interactúa. Tenga en cuenta que otros medicamentos orales y algunos inyectables no mencionados en este artículo también pueden interactuar con la levotiroxina. Jamás suspenda la levotiroxina ni omita una dosis o tome una dosis mayor o menor sin supervisión médica.

Referencias

1. AbbVie Inc. Label: levothyroxine (SYNTHROID). August 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/021402Orig1s036Correctedlbl.pdf. Accessed January 9, 2023.

2. IBM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Search term: “levothyroxine.” Accessed January 9, 2023.
3. Balapatabendi M, Harris D, Shenoy SD. Drug interaction of levothyroxine with infant colic drops. *Arch Dis Child*. 2011;96(9):888-889.
4. Skelin M, Lucijanić T, Amidžić Klarić D, et al. Factors affecting gastrointestinal absorption of levothyroxine: A review. *Clin Ther*. 2017;39(2):378-403.
5. IBM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Search term: “levothyroxine.” Accessed January 10, 2023.
6. AbbVie Inc. Label: levothyroxine (SYNTHROID). August 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/021402Orig1s036Correctedlbl.pdf. Accessed January 10, 2023.
7. AbbVie Inc. Label: levothyroxine (SYNTHROID). August 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/021402Orig1s036Correctedlbl.pdf. Accessed January 10, 2023.
8. IBM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Search term: “levothyroxine.” Accessed January 10, 2023.
9. AbbVie Inc. Label: levothyroxine (SYNTHROID). August 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/021402Orig1s036Correctedlbl.pdf. Accessed January 10, 2023.
10. Wiesner A, Gajewska D, Paško P. Levothyroxine interactions with food and dietary supplements—A systematic review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(3):206.
11. IBM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Search term: “levothyroxine.” Accessed January 10, 2023.

Interacciones importantes del antiácido estomacal rabeprazol (Aciphex) con otros medicamentos

(*Important Drug Interactions for the Stomach-Acid-Suppressing Drug Rabeprazole [ACIPHEx]*)

Worst Pills, Best Pills. Junio de 2023

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (3)*

Tags: antivirales, quimioterapia, atazanavir, Evotaz, Reyataz, el nelfinavir, Viracept, rilpivirina, Cabenuva KIT, Complera, Edurant, Juluca, Odefsey, digoxina, erlotinib, Tarceva, neratinib, Nerlynx, sunitinib, Sutent, plavix, metotrexato

Los pacientes que toman rabeprazol (Aciphex), un supresor de ácido gástrico que se receta con frecuencia, deben saber que tiene interacciones clínicamente importantes con muchos otros medicamentos de venta con receta. El fármaco pertenece a la familia de medicamentos conocidos como inhibidores de la bomba de protones, todos ellos designados como de Uso Limitado por el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen.

La FDA ha aprobado el rabeprazol para el tratamiento de varias enfermedades relacionadas con los ácidos estomacales en adultos, incluyendo úlceras de estómago y duodeno (la primera parte del intestino delgado) y la enfermedad por reflujo gastroesofágico, que provoca ardor de estómago [1]. También está aprobado por la FDA para el tratamiento a corto plazo (hasta ocho semanas) de la enfermedad por reflujo gastroesofágico sintomática en adolescentes a partir de 12 años.

Medicamentos que interactúan [2, 3]

En el Cuadro siguiente se ofrecen ejemplos de medicamentos de venta con receta que tienen interacciones clínicamente importantes con el rabeprazol. Los siguientes son algunos ejemplos particularmente notables de estas interacciones entre medicamentos.

Antivirales

El rabeprazol puede interactuar con varios de los antivirales que se utilizan para tratar la infección por VIH. En el caso de la mayoría de estos antivirales que interactúan —como el atazanavir (Evotaz, Reyataz), el nelfinavir (Viracept) y la rilpivirina (Cabenuva KIT, Complera, Edurant, Juluca, Odefsey)— el uso concomitante (al mismo tiempo) con el rabeprazol disminuye los niveles sanguíneos del antiviral, lo que puede reducir su eficacia y favorecer el desarrollo de resistencia a los antirretrovirales para el VIH. En el caso de la rilpivirina, el etiquetado/ficha técnica del rabeprazol advierte que el fármaco no se debe utilizar nunca de forma concomitante con la rilpivirina porque la interacción es muy significativa.

Medicamentos para el cáncer

El rabeprazol también puede interactuar con varios medicamentos orales para el cáncer, como el erlotinib (Tarceva), el neratinib (Nerlynx) y el sunitinib (Sutent). El uso concomitante del rabeprazol con estos medicamentos para el cáncer puede reducir la absorción de estos últimos debido a la reducción de la acidez estomacal. Dicho uso concomitante puede dar lugar a una disminución de los niveles en sangre de los medicamentos para el cáncer, disminuyendo potencialmente su eficacia en el tratamiento de esta enfermedad.

Clopidogrel

El uso concomitante de rabeprazol con el antiagregante plaquetario clopidogrel (Plavix) —que se utiliza para prevenir la formación de coágulos y reducir el riesgo de un nuevo infarto o

derrame cerebral en ciertos pacientes, (incluyendo a aquellos que hayan experimentado alguna de estas emergencias médicas recientemente)— puede interferir con los efectos antiagregantes plaquetarios del clopidogrel y aumentar así el riesgo de infarto o derrame cerebral.

Digoxina

El uso concomitante de rabeprazol con digoxina (Lanoxin) —que se utiliza para tratar la insuficiencia cardíaca y para controlar la frecuencia cardíaca en pacientes con fibrilación auricular (una alteración frecuente del ritmo cardíaco caracterizada por latidos irregulares y a menudo rápidos)— puede dar lugar a niveles sanguíneos de digoxina elevados y potencialmente tóxicos. Los síntomas habituales de intoxicación por digoxina son pérdida de apetito, náuseas, vómitos y fatiga. La intoxicación por digoxina también puede provocar arritmias. Si el uso concomitante de rabeprazol con digoxina es inevitable, se debe realizar un monitoreo más frecuente de los niveles de digoxina en sangre, especialmente durante el inicio y tras la interrupción del rabeprazol.

Metotrexato

El uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones como el rabeprazol con el metotrexato (Jylamvo, Otrexup,

Rasuvo, Reditrex, Trexall, Xatmep) —el cual se utiliza para tratar las enfermedades autoinmunes: artritis reumatoide, psoriasis y varios tipos de cáncer— puede aumentar el metotrexato en la sangre hasta alcanzar niveles tóxicos. Esta interacción es más probable que se produzca cuando el metotrexato se administra en dosis altas.

La intoxicación por metotrexato puede causar una amplia gama de efectos adversos graves y potencialmente mortales, incluyendo:

- anemia (niveles bajos de glóbulos rojos);
- niveles bajos de glóbulos blancos, lo cual puede derivar en infecciones graves;
- daño hepático; e
- insuficiencia renal [4].

Los síntomas de intoxicación por metotrexato pueden incluir fatiga, escalofríos, fiebre, mareos, llagas en la boca, náuseas, vómitos, diarrea, moretones que se producen con facilidad y caída del cabello.

Ejemplos de medicamentos que tienen interacciones clínicamente importantes con el rabeprazol

Nombre genérico	Marca(s)	Clase de medicamento
acalabrutinib	Calquence	Medicamento para el cáncer
atazanavir	Evotaz,† Reyataz	Antiviral para la infección por VIH
claritromicina*	Solo genérico	Antibiótico
clopidogrel*	Plavix	Antiagregante plaquetario
digoxina	Lanoxin	Medicamento para la insuficiencia cardíaca/fibrilación auricular
erlotinib	Tarceva	Medicamento para el cáncer
itraconazol**	Sporanox, Tolsura	Fármaco antifúngico
ketonazol (oral)***	Solo genérico	Fármaco antifúngico
levotiroxina	Ermeza, Euthyrox, Levo-T, Levolet, Levoxyl, Synthroid, Thyquidity, Thyro-Tabs, Tirosint, Unithroid	Medicamento para el hipotiroidismo
metotrexato*	Jylamvo, Otrexup, Rasuvo, Reditrex, Trexall, Xatmep	Inmunosupresor/medicamento para el cáncer
micofenolato mofetil	Cellcept	Inmunosupresor /medicamento utilizado en el trasplante de órganos
nelfinavir	Viracept	Antiviral para la infección por VIH
neratinib	Nerlynx	Medicamento para el cáncer
palbociclib	Ibrance	Medicamento para el cáncer
pazopanib	Votrient	Medicamento para el cáncer
rilpivirina	Cabenuva Kit,† Complera,† Edurant, Juluca,† Odefsey†	Antiviral para la infección por VIH
sunitinib	Sutent	Medicamento para el cáncer
tacrolimus	Astagraf XL, Envarsus XR, Prograf	Inmunosupresor /medicamento utilizado en el trasplante de órganos
warfarina	Jantoven	Anticoagulante

†Producto combinado que contiene uno o más ingredientes activos

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

**Designado como *No Usar salvo para micosis profundas por Worst Pills, Best Pills*

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

Warfarina

El uso concomitante del rabeprazol con el anticoagulante oral warfarina (Jantoven) puede aumentar los niveles de esta última en la sangre, incrementando el riesgo de complicaciones por sangrado. Los pacientes que toman warfarina deben someterse a un control más frecuente de los niveles de este anticoagulante durante el tratamiento con rabeprazol, así como inicialmente después de interrumpir este inhibidor de la bomba de protones

Qué hacer

Si necesita tratamiento con rabeprazol, revise todos sus otros medicamentos con su médico para evaluar el riesgo de interacciones potencialmente significativas con otros medicamentos. Si está tomando ciertos medicamentos que interactúan con el rabeprazol, es posible que tenga que ajustar las dosis o someterse a un control más frecuente de los niveles de estos medicamentos en la sangre, o su médico puede aconsejarle que tome un medicamento diferente para su acidez estomacal. Tenga en cuenta que otros medicamentos no mencionados en

este artículo también pueden tener interacciones peligrosas con el rabeprazol.

Referencias

1. Woodward Pharma Services LLC. Label: rabeprazole (ACEPHEX). March 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/020973s0421bl.pdf. Accessed April 5, 2023.
2. IBM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Search term: "rabeprazole." Accessed April 5, 2023.
3. Woodward Pharma Services LLC. Label: rabeprazole (ACEPHEX). March 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/020973s0421bl.pdf. Accessed April 5, 2023.
4. Lukare Medical, LLC. Label: methotrexate oral solution (JYLAMVO). November 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/212479s0001bl.pdf. Accessed April 5, 2023.

Interacciones importantes del antifúngico voriconazol con otros medicamentos

(Important Drug Interactions for the Antifungal Drug Voriconazole)

Worst Pills, Best Pills. Mayo de 2023

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (3)*

Tags: prolongación del espacio QT, tratamiento de arritmias, enfermedad de Alzheimer, infecciones bacterianas, depresión, insuficiencia cardíaca, infección por VIH, abstinencia de opiáceos, psicosis, gota, hipercolesterolemia, hipertensión, infecciones, inflamación, dolor, psicosis, convulsiones, estatinas, warfarina

Los pacientes que toman el antifúngico voriconazol (Vfend), que se comercializa tanto en forma oral como inyectable, deben saber que tiene interacciones clínicamente importantes con muchos otros medicamentos de venta con receta.

El voriconazol se comercializó por primera vez en EE UU en 2002 y la FDA lo aprobó para tratar varios tipos de micosis profundas [1]. En particular, el etiquetado/ficha técnica del voriconazol enumera más de una docena de medicamentos que jamás deben tomarse de forma concomitante (al mismo tiempo) con el voriconazol, ya que el riesgo de interacciones farmacológicas peligrosas es muy elevado.

Aumento del riesgo de arritmias mortales [2, 3].

Al igual que otros antifúngicos de la familia de los azoles, el voriconazol puede provocar una prolongación del intervalo QT. La prolongación del intervalo QT es un cambio en la actividad eléctrica del corazón que puede dar lugar a una alteración mortal del ritmo cardíaco denominada torsade de pointes, la cual puede causar paro cardíaco y muerte súbita.

Numerosos medicamentos orales, cuando se utilizan concomitantemente con el voriconazol, aumentan aún más el riesgo de prolongación del QT (véanse ejemplos en el Cuadro 1). La lista de tales fármacos incluye ciertos medicamentos para el tratamiento de arritmias, enfermedad de Alzheimer, infecciones bacterianas, depresión, insuficiencia cardíaca, infección por VIH, abstinencia de opiáceos y psicosis, entre otras afecciones.

En la mayoría de los casos, los fármacos incluidos en esta lista también provocan una prolongación del QT, además de la que causa el voriconazol por sí solo. Por otro lado, el voriconazol puede inhibir unas sustancias en el hígado denominadas enzimas, que metabolizan (descomponen o modifican químicamente) muchos de estos mismos fármacos, aumentando así los niveles de estos en la sangre y agravando aún más el riesgo de prolongación del intervalo QT.

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

Otras interacciones importantes con otros medicamentos [4, 5]

El voriconazol puede inhibir las enzimas del hígado implicadas en la descomposición de muchos otros fármacos. Como consecuencia, el uso concomitante de voriconazol con estos otros fármacos puede aumentar los niveles sanguíneos de los mismos hasta niveles que pueden ser tóxicos (véanse ejemplos en el Cuadro 2). La lista de tales fármacos incluye ciertos medicamentos ampliamente utilizados para el tratamiento de la gota, el colesterol elevado, la hipertensión (presión arterial alta), infecciones, inflamación, dolor, psicosis y convulsiones, entre otras afecciones.

De nuevo, para muchos de estos fármacos, el riesgo de intoxicación por medicamentos es tan grande, que no deben tomarse concomitantemente con el voriconazol.

A continuación, se exponen algunos ejemplos especialmente notables de tales interacciones entre medicamentos.

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

Nombre genérico	Marca(s)†	Clase de medicamento
azitromicina*	Zithromax	Antibiótico
cloroquina*	Solo genérico	Medicamento para la malaria
clorpromazina*	Solo genérico	Antipsicótico
ciprofloxacina	Cipro	Antibiótico
citalopram*	Celexa	Antidepresivo
claritromicina*	Biaxin XL	Antibiótico
disopiramida*	Norpace	Medicamento para las arritmias
dofetilida	Tikosyn	Medicamento para las arritmias
donepezilo**	Aricept	Medicamento para la enfermedad de Alzheimer
dronedarona**	Multaq	Medicamento para las arritmias
efavirenz	Sustiva	Medicamento antiviral para infección por VIH
eritromicina	E.E.S., E.E.S. 400, Ery-TAB, Eryc, Eryped, Erythrocin	Antibiótico
escitalopram*	Lexapro	Antidepresivo
haloperidol*	Solo genérico	Antipsicótico
hidroxicloroquina	Plaquenil	Medicamento para la malaria, artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico
imipramina**	Tofranil	Antidepresivo
ivabradina	Corlanor	Medicamento para la insuficiencia cardíaca
levofloxacina*	Solo genérico	Antibiótico
lofedidina	Lucemyra	Fármaco para el síndrome de abstinencia a los opiáceos
metadona*	Methadose	Opioide para el dolor, trastorno por abuso de opioides
moxifloxacino**	Solo genérico	Antibiótico
nortriptilina*	Pamelor	Antidepresivo
ofloxacino*	Solo genérico	Antibiótico
pimozida	Solo genérico	Medicamento para el síndrome de Tourette
quinidina*	Solo genérico	Medicamento para las arritmias
sertralina*	Zoloft	Antidepresivo
sotalol	Betapace, Sorine, Sotylize	Medicamento para las arritmias
tacrolimus	Astagraf XL, Envarsus XR, Prograf	Inmunosupresor/medicamento usado en trasplante de órganos
tioridazina**	Solo genérico	Antipsicótico
trazodona**	Solo genérico	Antidepresivo
vardenafilo*	Solo genérico	Medicamento para la disfunción eréctil
ziprasidona**	Geodon	Antipsicótico

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

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

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

Bloqueadores de los canales de calcio

El uso concomitante de voriconazol con ciertos bloqueadores de los canales de calcio dihidropiridínicos, como el amlodipino (Katerzia, Norliqva, Norvasc) y la nifedipina (Procardia XL) puede aumentar los niveles sanguíneos de estos mismos medicamentos, incrementando así el riesgo de experimentar disminuciones peligrosas de la presión arterial y del pulso, así como daño renal.

Estatinas reductoras del colesterol

El uso concomitante de voriconazol con ciertas estatinas, como la lovastatina (Altoprev) y la simvastatina (Flolipid, Zocor), puede aumentar los niveles de las mismas en la sangre, incrementando así el riesgo de miopatía inducida por estatinas (daño muscular). En casos graves, esta afección puede evolucionar a

rabdomiólisis, una afección potencialmente mortal que destruye los músculos y que puede provocar insuficiencia renal repentina y la muerte. Los pacientes que toman ciertas estatinas, a los que se prescribe voriconazol, puede que deban interrumpir temporalmente el tratamiento con estatinas, tomar una dosis menor o cambiar a otro tratamiento reductor del colesterol hasta que finalice el tratamiento con voriconazol.

Warfarina (Jantoven)

El uso concomitante de voriconazol y el anticoagulante warfarina puede aumentar los niveles de esta última en la sangre, lo que puede aumentar el riesgo de complicaciones por sangrado. Lo ideal sería evitar el uso concomitante de estos dos medicamentos. Si tal uso es inevitable, se debe realizar un monitoreo más frecuente de los niveles de warfarina durante el inicio y tras la

interrupción del voriconazol.

Cuadro 2: Ejemplos de medicamentos orales que pueden alcanzar niveles tóxicos cuando se toman concomitantemente con el voriconazol

Nombre genérico	Marca(s)†	Clase de medicamento
amlodipino*	Katerzia, Norliqva, Norvasc	Bloqueador de los canales de calcio dihidropiridínico, medicamento para la hipertensión
colchicina	Colcrys, Gloperba, Mitigare	Medicamento para la gota
ciclosporina	Gengraf, Neoral, Sandimmune	Inmunosupresor/medicamento usado en el trasplante de órganos
diclofenaco**	Cambia, Cataflam, Zipsor	Antiinflamatorios no esteroideos
fentanilo*	Actiq, Fentora	Opiáceo
ibuprofeno	Advil, Junior Strength Motrin, Midol Liquid Gels, Motrin Ib, Tab-Profen	Antiinflamatorios no esteroideos
lovastatina	Altprev	Estatina para bajar el colesterol
lurasidona	Latuda	Antipsicótico
metadona*	Methadose	Opioide para el dolor, trastorno por abuso de opioides
nifedipina*	Procardia XL	Bloqueador de los canales de calcio dihidropiridínico, medicamento para la hipertensión
oxicodona*	Oxaydo, Oxycontin, Roxicodone, Roxybond, Xtampza ER	Opiáceo
fenitoína	Dilantin, Phenytek	Anticonvulsivo
rifabutina	Mycobutin	Antibiótico
simvastatina	Flolipid, Zocor	Estatina reductora del colesterol
sirolimus	Rapamune	Inmunosupresor/medicamento usado en el trasplante de órganos
tamsulosina*	Flomax	Alfabloqueante para la hiperplasia benigna de próstata
warfarina	Jantoven	Anticoagulante

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

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

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

Qué hacer

Si necesita tratamiento con voriconazol, revise todos sus otros medicamentos con su médico para evaluar si existen interacciones farmacológicas potencialmente importantes. Si está tomando un medicamento que interactúa con el voriconazol, es posible que se le aconseje ajustar las dosis, someterse a un control más frecuente de los niveles sanguíneos de tal medicamento o suspenderlo, o su médico puede aconsejarle que tome un medicamento diferente para su micosis. Tenga en cuenta que muchos otros medicamentos no mencionados en este artículo también pueden tener interacciones peligrosas con el voriconazol.

Referencias

1. Pfizer. Label: voriconazole (VFEND). October 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/021266s053,021267s063,021630s0421bl.pdf. Accessed March 6, 2023.
2. IBM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Search term: "voriconazole." Accessed March 6, 2023.
3. Pfizer. Label: voriconazole (VFEND). October 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/021266s053,021267s063,021630s0421bl.pdf. Accessed March 6, 2023.
4. IBM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Search term: "voriconazole." Accessed March 6, 2023.
5. Pfizer. Label: voriconazole (VFEND). October 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/021266s053,021267s063,021630s0421bl.pdf. Accessed March 6, 2023.

Dos expertos en farmacoepidemiología explican los riesgos de las combinaciones peligrosas de medicamentos de venta libre para el resfriado y de los medicamentos de venta con receta (*Watch out for dangerous combinations of over-the-counter cold medicine and prescription drugs – two pharmacoepidemiology experts explain the risks*)

Macarius Mwinisungee Donneyong, Ximena Oyarzún-González

The Conversation, 21 de abril de 2023

<https://theconversation.com/watch-out-for-dangerous-combinations-of-over-the-counter-cold-medicine-and-prescription-drugs-two-pharmacoepidemiology-experts-explain-the-risks-195167>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (3)*

Tags: paracetamol, acetaminofén, DayQuil, inhibidores de la monoaminoxidasa, Marplan, isocarboxazida, Nardil, fenelzina

Cuando llegan los resfriados, las gripes y las alergias, muchas personas recurren automáticamente a medicamentos de venta libre para combatir y tratar los síntomas. Estos incluyen descongestivos, analgésicos, medicamentos para la tos o la alergia y combinaciones de los mismos. Casi el 70% de los adultos en EE UU utilizan medicamentos de venta libre como primer recurso para tratar los síntomas del resfriado y la gripe [1].

Aunque estos medicamentos son de fácil acceso y se utilizan ampliamente, puede que a muchas personas les sorprenda saber que no están exentos de riesgos.

Somos un equipo de farmacoepidemiólogo [2] y farmacéutico e investigamos la adherencia a los medicamentos y los posibles daños de la medicación asociados a las interacciones entre fármacos. La farmacoepidemiología es el estudio del uso de medicamentos y los resultados del tratamiento entre grandes poblaciones en entornos reales.

Un estudio de 2021 mostró que, entre 2017 y 2019, aproximadamente 6,1 de cada 1.000 personas visitaron las salas de emergencia debido a daños causados por medicamentos [3] en EE UU. De estas visitas a las salas de emergencia, el 38,6% resultaron en hospitalización. La mayoría de estos casos ocurrieron en pacientes de 65 años o más.

Otro estudio calculó que, cada año, 26.735 personas fueron a urgencias por efectos adversos relacionados con medicamentos de venta libre para el resfriado y la tos [4]. Y más del 60% utilizaron los medicamentos por razones distintas a su uso original.

Combinar medicamentos, hierbas e incluso ciertos tipos de alimentos puede ser perjudicial.

Los peligros de mezclar medicamentos

A veces, cuando dos o más medicamento se toman juntos, sus interacciones pueden producir efectos nocivos inesperados [5]. Los farmacéuticos y los médicos suelen estar bien informados sobre las posibles interacciones entre medicamentos, por lo que es muy importante que los pacientes pregunten a sus proveedores de servicios de salud qué medicamentos de venta libre pueden utilizar sin peligro.

Es importante leer atentamente los ingredientes del envase de los medicamentos de venta libre para evitar la duplicación de dosis. Los medicamentos para el resfriado —incluyendo analgésicos, descongestivos nasales y antitusivos o expectorantes— suelen estar compuestos por varios ingredientes. Una persona que tome

también un medicamento de un solo ingrediente combinado con una de estas formulaciones de múltiples ingredientes puede recibir una dosis poco segura de ese ingrediente.

Por ejemplo, el paracetamol (también conocido por su nombre comercial Tylenol) se suele tomar como principio activo único en un comprimido. Pero el paracetamol también se añade a menudo a medicamentos de venta libre con varios ingredientes. Por ejemplo, algunas formulaciones de DayQuil —un medicamento de venta libre para aliviar los síntomas del resfriado y la gripe— contienen paracetamol junto con un antitusivo y un descongestivo nasal. Los médicos no suelen recomendar el uso simultáneo de Tylenol de un solo ingrediente y DayQuil, ya que aumenta el riesgo de sufrir efectos adversos, como daños hepáticos debido a una sobredosis accidental. Los signos y síntomas de una sobredosis de paracetamol son náuseas, vómitos, dolor abdominal y confusión.

También es peligroso para los pacientes que toman fármacos llamados inhibidores de la monoaminoxidasa —una de las primeras clases de antidepresivos que incluye Marplan (isocarboxazida) y Nardil (fenelzina), entre otros—, o antidepresivos tricíclicos, en combinación con pseudoefedrina [6], fenilefrina [7] o efedrina, que se utilizan para tratar la congestión. La combinación de estos descongestivos [8] con los inhibidores de la monoaminoxidasa o con antidepresivos tricíclicos podría provocar una tensión arterial muy alta y arritmias.

Tomar oxycodona, un opiáceo, al mismo tiempo que ciertos antidepresivos también puede ser peligroso [9].

La escasez de medicamentos para niños es parte del problema.

Cada persona responde a los fármacos de forma diferente

Además de la posibilidad de que se produzcan interacciones farmacológicas u otros efectos adversos, estos medicamentos pueden afectar de forma diferente a cada persona [10] y aumentar el riesgo de sufrir daños en función de sus características y grupo de edad. A medida que envejecemos, nuestro organismo empieza a perder la capacidad de eliminar eficazmente los fármacos, lo que aumenta el riesgo de efectos adversos y sobredosis accidentales.

Algunos medicamentos pueden ser peligrosos para las personas que padecen determinadas enfermedades. Por ejemplo, la pseudoefedrina, la fenilefrina y la efedrina podrían aumentar los niveles de azúcar en la sangre [11], por lo que es importante que los pacientes diabéticos tengan cuidado al consumirlos. Además, dado que estos medicamentos se asocian a un aumento de la tensión arterial, los pacientes con hipertensión, hipertiroidismo o enfermedades cardíacas deben tener cuidado al tomarlos, o evitarlos por completo.

Aunque todo el mundo puede sufrir los efectos adversos de los medicamentos para el resfriado y la gripe, algunos grupos — como los adultos mayores, los niños y las mujeres embarazadas— pueden correr un riesgo mayor.

Las personas mayores que utilizan fármacos de venta con receta para tratar múltiples enfermedades pueden tener un mayor riesgo de interacciones farmacológicas debido al gran número de medicamentos que se utilizan simultáneamente para tratar diferentes enfermedades. El organismo de las personas mayores no es tan hábil como el de los jóvenes para absorber, distribuir y eliminar los medicamentos. Esto puede aumentar el riesgo de sobredosis y de interacciones entre medicamentos.

Alternativas para niños

La FDA y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades no recomiendan administrar medicamentos para el resfriado a niños menores de 4 años [12]. Debido a una serie de factores, los niños pequeños tienen un mayor riesgo de sobredosis accidental y acontecimientos adversos [13] que podrían causar la muerte.

Por un lado, los cuerpos pequeños responden a las dosis de forma diferente [14]: la misma dosis en un niño puede hacer que la concentración sanguínea de un fármaco sea superior a la que se produciría en un adulto. Además, a medida que el niño se desarrolla, los órganos maduran a su propio ritmo y se observan cambios en la composición corporal. Así que, además de la talla del niño, los médicos deben tener en cuenta su etapa de desarrollo. Y algunos medicamentos ni siquiera están recomendados para niños [15], ya que no han desarrollado los mecanismos necesarios para procesar el fármaco.

Sin embargo, existen algunas alternativas más seguras [16]. Las investigaciones han demostrado que la miel puede ser útil para reducir los síntomas del resfriado y la gripe [17] en niños mayores de un año.

La solución salina nasal, una solución salina utilizada para limpiar las fosas nasales y mejorar el flujo de aire nasal, puede ayudar a aliviar la congestión y el goteo nasal. Y ciertas cremas y pomadas que contienen los compuestos calmantes alcanfor, mentol o aceites de eucalipto pueden a veces ser eficaces para reducir la tos, la congestión y las dificultades para dormir [18].

Prácticas recomendadas durante el embarazo

Algunos de los componentes utilizados frecuentemente en los medicamentos para el resfriado no se recomiendan durante el embarazo, ya que pueden poner en riesgo no solo a la madre, sino también al feto. El paracetamol es el medicamento de venta libre que los médicos recomiendan [19] para tratar el dolor y la fiebre en cualquier etapa del embarazo. Pero el paracetamol solo se debe usar cuando sea necesario y en la dosis mínima, ya sea una sola vez o durante unos cuantos días como máximo [20].

Cualquier otro analgésico o antiinflamatorio, como el ibuprofeno, el ketoprofeno, el naproxeno y la aspirina, no deben tomarse durante el embarazo sin la aprobación de un médico [21]. Estos fármacos, a excepción de la aspirina, se conocen como antiinflamatorios no esteroideos o AINE. Se asocian a diversos efectos adversos en el feto [22], como insuficiencia renal y reducción de la cantidad de líquido amniótico.

Para síntomas como la congestión nasal durante el embarazo, el fármaco de elección [23] es un descongestivo llamado oximetazolina en su forma intranasal. Pero también es de vital importancia utilizar este fármaco siguiendo las recomendaciones de un médico, porque se sospecha que, en determinados contextos, puede tener algunos efectos adversos sobre el flujo sanguíneo placentario y uterino.

Por su seguridad, pregunte siempre a su farmacéutico o proveedor de atención médica sobre los riesgos y peligros de tomar varios medicamentos al mismo tiempo.

Referencias

1. OTC Sales Statistics. Consumer Healthcare Products Association. (n.d.). <https://www.chpa.org/about-consumer-healthcare/research-data/otc-sales-statistics>
2. Macarius Donneyong, PhD, MPH. The Ohio State University College of Pharmacy. OSU Pharmacy. (n.d.). <https://pharmacy.osu.edu/directory/macarius-donneyoung>
3. Budnitz, D. S., Shehab, N., Lovegrove, M. C., Geller, A. I., Lind, J., & Pollock, D. A. US Emergency Department Visits Attributed to Medication Harms, 2017-2019. *JAMA*, 326(13), 1299. (2021). <https://doi.org/10.1001/jama.2021.13844>
4. Mital, R., Lovegrove, M. C., Moro, R. N., Geller, A. I., Weidle, N. J., Lind, J., & Budnitz, D. S. US emergency department visits for acute harms from over-the-counter cough and cold medications, 2017–2019. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 31(2), 225–234. (2021). <https://doi.org/10.1002/pds.5384>
5. Food And Drug Administration. Drug Interactions: What You Should Know. (n.d.). <https://www.fda.gov/drugs/resources-you-drugs/drug-interactions-what-you-should-know>
6. Swanson-Biearman, B. Pseudoephedrine*. In Elsevier eBooks (pp. 556–557). (2005). <https://doi.org/10.1016/b0-12-369400-0/00811-5>
7. Eccles, R. Substitution of phenylephrine for pseudoephedrine as a nasal decongestant. An illogical way to control methamphetamine abuse. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 63(1), 10–14. (2007). <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2006.02833.x>
8. PharmD, D. S. S., & PharmD, C. W. N. OTC Drug Interaction Considerations in the Cough and Cold Aisle. *Drug Topics*. March 8, 2022. <https://www.drugtopics.com/view/otc-drug-interaction-considerations-in-the-cough-and-cold-aisle>
9. Yunusa, I. Taking certain opioids while on commonly prescribed antidepressants may increase the risk of overdose. *The Conversation*. (n.d.). <https://theconversation.com/taking-certain-opioids-while-on-commonly-prescribed-antidepressants-may-increase-the-risk-of-overdose-178262>
10. White, C. M. Why prescription drugs can work differently for different people. *The Conversation*. (n.d.). <https://theconversation.com/why-prescription-drugs-can-work-differently-for-different-people-168645>
11. Pray, W. S. Challenges When Recommending Nonprescription Products for Patients With Diabetes. *U.S. Pharmacist*. June 17, 2010. <https://www.uspharmacist.com/article/challenges-when-recommending-nonprescription-products-for-patients-with-diabetes>
12. Food And Drug Administration. Should You Give Kids Medicine for Coughs and Colds?. 2023 <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/should-you-give-kids-medicine-coughs-and-colds>
13. Briars, L. A. The Latest Update on Over-the-Counter Cough and Cold Product Use in Children. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, 14(3), 127–131. 2009. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-14.3.127>
14. White, C. M. Why prescription drugs can work differently for different people. *The Conversation*. (n.d.). <https://theconversation.com/why-prescription-drugs-can-work-differently-for-different-people-168645>

15. Batchelor, H., & Marriott, J. F. Paediatric pharmacokinetics: key considerations. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 79(3), 395–404. (2015) <https://doi.org/10.1111/bcp.12267>
16. DeGeorge, K. C. Treatment of the Common Cold. *AAFP*. September 1, 2019. <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2019/0901/p281.html>
17. Allan, G. M., & Arroll, B. Prevention and treatment of the common cold: making sense of the evidence. *Canadian Medical Association Journal*, 186(3), 190–199. 2014. <https://doi.org/10.1503/cmaj.121442>
18. Ibid.
19. Rozek Wigle, P. Pregnancy and OTC Cough, Cold, and Analgesic Preparations. *U.S. Pharmacist*. March 15, 2006. <https://www.uspharmacist.com/article/pregnancy-and-otc-cough-cold-and-analgesic-preparations>. <https://www.uspharmacist.com/article/pregnancy-and-otc-cough-cold-and-analgesic-preparations>
20. Bauer, A. Z. Tylenol could be risky for pregnant women – a new review of 25 years of research finds acetaminophen may contribute to ADHD and other developmental disorders in children. *The Conversation*. (n.d.). <https://theconversation.com/tylenol-could-be-risky-for-pregnant-women-a-new-review-of-25-years-of-research-finds-acetaminophen-may-contribute-to-adhd-and-other-developmental-disorders-in-children-168820>
21. Black, R. A. Over-the-Counter Medications in Pregnancy. *AAFP*. June 15, 2003. <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2003/0615/p2517.html>
22. Food and Drug Administration. FDA recommends avoiding use of NSAIDs in pregnancy at 20 weeks or later because they can result in low amniotic fluid. October 15, 2020. <https://www.fda.gov/media/142967/download>. <https://www.fda.gov/media/142967/download>
23. UpToDate. Agents used to treat the common cold and its symptoms, efficacy and safety in pregnancy. UpToDate. (n.d.). <https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=OBGYN%2F62846~OBGYN%2F75622~OBGYN%2F51533~OBGYN%2F77865&topicKey=undefined>

Medicamentos que no se deberían tomar con café

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (3)

Tags: efedrina, antidiabéticos, teofilina, fenotiazinas, anticoagulantes, antidepresivos tricíclicos, los anti-asmáticos, anticonceptivos.

Alistar Gardiner escribe en MdLinx sobre ocho medicamentos que dice que no se deben mezclar con café [1], se refiere a la efedrina, los antidiabéticos, la teofilina, las fenotiazinas, los anticoagulantes, los antidepresivos tricíclicos, los anti-asmáticos y los anticonceptivos.

La efedrina es un estimulante que acelera el sistema nervioso. Se utiliza en descongestionantes y como broncodilatador para tratar problemas respiratorios. También se utiliza para tratar la presión arterial baja, la narcolepsia y los problemas menstruales, entre otros. Como el café también es un estimulante, al mezclarlos se puede provocar hipertensión, infartos, derrames cerebrales o convulsiones.

Entre los medicamentos antidiabéticos que interactúan con el café se encuentran la glimepirida (comercializada como Amaryl), la gliburida (DiaBeta, Glynase PresTab y Micronase), la insulina, la pioglitazona (Actos), la rosiglitazona (Avandia) y muchos otros. El café puede aumentar la glucemia en algunos individuos, lo que probablemente contrarreste los efectos de los fármacos antidiabéticos, por lo que los pacientes que consuman café podrían tener que ajustar la dosis.

La teofilina (comercializada con los nombres de Theo 24, Theochron, Uniphyl y otros) se utiliza para tratar el asma, la bronquitis, el enfisema y otras enfermedades que cursan con falta de aliento y sibilancias. El fármaco es una xantina, que actúa relajando los músculos, abriendo las vías respiratorias y mejorando la respuesta de los pulmones a los irritantes. La cafeína del café tiene un efecto similar al de la teofilina, por lo que su combinación puede aumentar efectos del fármaco, así como sus efectos secundarios, que incluyen náuseas y palpitaciones. El café también puede reducir la velocidad a la que el organismo se deshace de la teofilina, lo que obliga a modificar la dosis.

Las fenotiazinas se usan para tratar la esquizofrenia y otras formas de psicosis. Entre ellos se encuentran la flufenazina (Permitil y Prolixin), la clorpromazina (Thorazine), el haloperidol (Haldol), la proclorperazina (Compazine) y muchos otros. También se pueden utilizar para mitigar la agitación en algunos pacientes, como los que padecen náuseas graves o experimentan un dolor de moderado a intenso. Si los pacientes toman café 1-2 horas después de tomar el medicamento, se puede impedir la absorción del medicamento.

Los anticoagulantes se utilizan para ralentizar la coagulación de la sangre e incluyen aspirina, clopidogrel (Plavix), ibuprofeno (Advil, Motrin y otros), naproxeno (Anaprox, Naprosyn y otros), enoxaparina (Lovenox) y otros. Mezclar estos medicamentos con cafeína puede aumentar las probabilidades de hemorragias y hematomas excesivos.

Entre los antidepresivos tricíclicos figuran la amitriptilina (Elavil) y la imipramina (Tofranil, Janimine). Actúan aumentando los niveles de los neurotransmisores norepinefrina y serotonina e inhibiendo el neurotransmisor acetilcolina, lo que, según los investigadores, puede restablecer el equilibrio de las sustancias químicas en el cerebro y ayudar a aliviar los síntomas de la depresión. El café puede impedir la absorción de estas sustancias, por lo que los pacientes deben evitarlo durante la 1-2 siguientes a la toma de estos antidepresivos.

Los agonistas betaadrenérgicos se utilizan para tratar el asma e incluyen el albuterol (Proventil, Ventolin y Volmax), el metaproterenol (Alupent), el isoproterenol (vendido como Isuprel) y otros. Actúan relajando los músculos que rodean las vías respiratorias y pueden provocar efectos secundarios como ansiedad, temblores, palpitaciones o aumento de la frecuencia cardiaca. Consumir café y agonistas beta-adrenérgicos al mismo tiempo puede provocar o empeorar estos efectos secundarios.

Las píldoras anticonceptivas pueden impedir que el cuerpo descomponga la cafeína tan rápidamente como lo haría normalmente. En consecuencia, tomar píldoras anticonceptivas

con café puede provocar nerviosismo, dolores de cabeza, taquicardia y otros efectos secundarios.

Además, el café también puede interactuar con los suplementos vitamínicos.

Medicamentos que no se deben consumir con cannabidiol

Salud y Fármacos

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (3)*

Tags: cannabis, lorazepam, diazepam, clobazam, clonazepam, clordiazepóxido, la fenitoína, la carbamazepina, la oxcarbazepina y el fenobarbital

Puntos clave:

- El cannabidiol (CBD) es un cannabinoide de origen natural que se está utilizando para muchas enfermedades diferentes.
- El cannabidiol se ha relacionado con muchas interacciones: suplementos de hierbas, medicamentos de venta libre y medicamentos de venta con receta.
- El cannabidiol puede afectar al metabolismo de muchos medicamentos diferentes, lo que puede provocar efectos secundarios importantes y potencialmente mortales.
- Consultar con un médico o farmacéutico antes de consumir CBD es esencial para ayudar a prevenir interacciones adversas con los medicamentos.

Las interacciones con otros medicamentos se deben a que el CBD se metaboliza en el hígado por las enzimas (CYP 3A4 y CYP2C19), que son responsables de la descomposición de muchos otros medicamentos. Por lo tanto, cuando se toma con otros medicamentos, el CBD puede aumentar sus niveles de estos medicamentos en la sangre y provocar efectos adversos.

Otro posible mecanismo de interacción entre el CBD y varios medicamentos es que el CBD afecta a varios receptores del cuerpo, que pueden ser los mismos receptores que utilizan otros medicamentos. Aunque muchas de estas interacciones no se han estudiado a fondo, es importante hablar del consumo de CBD con un médico o farmacéutico para asegurarse de que los beneficios superan a los posibles riesgos.

Entre los medicamentos con los que el CBD interactúa están los antiepilépticos, que afectan a las enzimas hepáticas. Algunos de ellos aumentan el metabolismo de CBD, disminuyendo su eficacia (la fenitoína, la carbamazepina, la oxcarbazepina y el

Fuente original

1. Gardiner A. Danger: Don't mix these 8 meds with coffee. MdLinx, June 23, 2021. <https://www.mdlinx.com/article/danger-don-t-mix-these-8-meds-with-coffee/xmjpK7Br2XCuiKgzgBi1>

fenobarbital), mientras que el CBD puede incrementar el efecto de la lamotrigina, pero disminuir el efecto anticonvulsivo de la etoxusimida.

El cannabidiol interactúa con muchas benzodiazepinas, por ejemplo puede reducir la capacidad del clonazepam y el clordiazepóxido para controlar las convulsiones; mientras que los niveles de lorazepam, diazepam y clobazam aumentan cuando se toman con CBD, lo que provoca un aumento de los efectos adversos.

Las principales clases de antidepresivos, los inhibidores selectivos de la serotonina (ISRS) y los antidepresivos tricíclicos (ATC), interactúan con el CBD. La sertralina, un ISRS, aumentó el comportamiento agresivo y la ansiedad cuando se utilizó con el CBD para tratar el TEPT en un modelo de ratón. El ATC, amitriptilina, aumenta cuando se toma con CBD, incrementando los efectos secundarios de la amitriptilina.

El cannabidiol puede tener efectos variables cuando se utiliza con diferentes opioides. Por ejemplo, cuando se utiliza con morfina, el CBD puede aumentar los efectos de la morfina y reducir su seguridad. Por otro lado, se ha demostrado que el fentanilo es seguro y bien tolerado cuando se utiliza junto con CBD.

El cannabidiol interactúa con otros medicamentos y aumenta sus niveles, como la warfarina, la ciclosporina y el tacrolimus, lo que provoca un aumento de los efectos secundarios. Además, debido a la inhibición de la enzima responsable de metabolizar la prednisona y la hidrocortisona, el CBD puede aumentar los efectos secundarios asociados con la terapia a largo plazo con corticosteroides.

Fuente original

1. King S. Drugs That Should Not Be Taken With CBD. HealthNews, 5 de junio de 2023 <https://healthnews.com/nutrition/vitamins-and-supplements/drugs-that-should-not-be-taken-with-cbd/>

Precauciones

Mayor riesgo de síntomas de abstinencia con antidepresivos (*Higher Risk of Withdrawal Symptoms with Antidepressants*)
Worst Pills, Best Pills. Mayo de 2023

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (3)*

Tags: agonista parcial buprenorfina, Belbuca, Butrans, Suboxone, Zubsolv, ISRS, paroxetina, Paxil, Pexeva, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, norepinefrina, IRSN, duloxetina, Cymbalta, Drizalma Sprinkle, venlafaxina, Effexor XR, desvenlafaxina, Pristiq.

Un nuevo estudio publicado en noviembre de 2022 en *Drug Safety* (Seguridad de los medicamentos) [1] reveló que los antidepresivos generaban más informes de síntomas de abstinencia que las otras clases de medicamentos incluidos en el

estudio. Los investigadores también descubrieron que el riesgo de sufrir síntomas de abstinencia más graves era mayor para varios grupos de pacientes.

¿Qué es el síndrome de abstinencia de los antidepresivos?

La abstinencia de los antidepresivos, o síndrome de discontinuación de antidepresivos, puede afectar a los pacientes cuando dejan de tomar sus antidepresivos [2]. Esto puede causar una serie de síntomas, como mareos, náuseas, parestesia (sensación de hormigueo), dolores de cabeza, ansiedad, sensación de anormalidad, pensamientos suicidas, insomnio y depresión [3]

Estos síntomas son más frecuentes cuando el tratamiento con antidepresivos dura más de cuatro a seis semanas, sobre todo cuando los pacientes suspenden el medicamento bruscamente o no disminuyen la dosis gradualmente [4]. Para la mayoría de los pacientes, los síntomas suelen durar solo unas semanas y se alivian sin intervención, pero para algunos pueden ser tan graves que repercuten en su calidad de vida e incluso la hospitalización.

Los resultados del nuevo estudio

El nuevo estudio se basa en un análisis de informes de seguridad de casos individuales que figuran en la base de datos mundial de la OMS, VigiBase —la mayor base de datos de seguridad de medicamentos de todo el mundo— [5]. De los 28 millones de informes de seguridad de casos individuales sobre posibles reacciones adversas a medicamentos procedentes de 140 países, los investigadores identificaron 31.688 informes de síndrome de abstinencia de los antidepresivos en pacientes de 12 años o más. Estos informes incluían 28 antidepresivos, que los investigadores dividieron en tres grupos: tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y otros antidepresivos.

Una comparación de los informes de síntomas de abstinencia de antidepresivos, con los informes de síntomas de abstinencia de todos los demás medicamentos de la base de datos, mostró que los antidepresivos en general —y en particular los clasificados como "otros" y los ISRS— tenían más probabilidades de provocar síntomas de abstinencia, que todas las demás clases de fármacos. Lo mismo ocurrió, aunque en menor medida, cuando los investigadores compararon los antidepresivos con el opiáceo agonista parcial buprenorfina (Belbuca, Butrans, Suboxone, Zubsolv). Aunque se sabe que la buprenorfina provoca síntomas de abstinencia, los informes de síndrome de abstinencia fueron más probables para los antidepresivos, aunque solo para los clasificados como "otros" y los ISRS.

Los investigadores también analizaron qué antidepresivos de cada grupo se asociaban a un número desproporcionadamente mayor de informes, en comparación con otros. En todas las comparaciones, destacaron cuatro antidepresivos: el ISRS paroxetina (Paxil, Pexeva) y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) duloxetina (Cymbalta, Drizalma Sprinkle), venlafaxina (Effexor XR) y desvenlafaxina (Pristiq).

En este estudio, los IRSN se clasificaron como "otros" antidepresivos [6]. El Grupo de Investigación de Salud de Public Citizen ha designado a la venlafaxina y la desvenlafaxina como de Uso Limitado para el tratamiento de la depresión y a la duloxetina como No Usar, debido a los graves problemas de

seguridad, como se expone con más detalle a continuación [7]. La paroxetina se ha designado como de Uso Limitado.

El nuevo estudio de VigiBase también reveló que los hombres, los adolescentes y los adultos jóvenes corrían un mayor riesgo de sufrir síntomas graves de abstinencia [8], al igual que los pacientes que habían tomado antidepresivos durante más de dos años y los que tomaban varios medicamentos psicotrópicos de forma concomitante (al mismo tiempo). Por ejemplo, los pacientes a los que se les había recetado un medicamento antipsicótico además de un antidepresivo tenían más del triple de probabilidades de notificar síntomas de abstinencia, y en el caso de los que también tomaban benzodiazepinas (tranquilizantes) y estabilizadores del estado de ánimo, el riesgo era casi el doble. El riesgo de reacciones graves también era más alto entre mayor fuera el número de medicamentos que los pacientes tomaban de forma concomitante.

Sin embargo, es importante tener en cuenta que los informes de acontecimientos adversos a medicamentos que se incluyeron en este estudio no proporcionan información sobre si los pacientes disminuyeron gradualmente o suspendieron bruscamente su medicación, o si los síntomas notificados se produjeron por una recaída de la enfermedad subyacente y no por la abstinencia [9].

Implicaciones de este estudio

El riesgo de síntomas graves de abstinencia de antidepresivos, especialmente para algunos grupos de pacientes, se suma a otros efectos adversos graves asociados a los antidepresivos. Por ejemplo, todos los antidepresivos contienen una advertencia de caja negra (la advertencia más importante de la FDA) porque pueden aumentar el riesgo de conductas suicidas en niños y adultos jóvenes [10].

Los IRSN y los ISRS también pueden aumentar el riesgo de ciertos problemas cardiovasculares y sangrados anormales, causar disfunción sexual o provocar una enfermedad potencialmente mortal llamada síndrome de la serotonina (que se caracteriza por agitación, confusión, alucinaciones, taquicardia, hipertensión, fiebre alta, escalofríos, sudoración, náuseas, vómitos, diarrea y rigidez muscular). La duloxetina también puede causar daños hepáticos graves, caídas y desmayos.

Dado que los antidepresivos no solo se recetan para tratar la depresión, sino también para otras enfermedades, los resultados de este estudio son relevantes para muchos grupos de pacientes. Por ejemplo, la duloxetina está aprobada para ciertos tipos de dolor crónico y la venlafaxina para tres trastornos de ansiedad distintos [11].

Qué hacer

No suspenda ninguno de los medicamentos mencionados anteriormente sin consultar a su médico. Si está planeando interrumpir cualquier antidepresivo, es importante no hacerlo bruscamente, sino reducir gradualmente la dosis bajo supervisión médica para minimizar el síndrome de discontinuación de antidepresivos.

Sin embargo, los síntomas de abstinencia pueden aparecer incluso si los pacientes disminuyen gradualmente su dosis. Busque tratamiento inmediato si desarrolla signos de abstinencia

que no desaparecen o cualquier efecto adverso grave asociado a los ISRS e IRSN descritos anteriormente.

Referencias

- Gastaldon C, Schoretsanitis G, Arzenton E, et al. Withdrawal syndrome following discontinuation of 28 antidepressants: Pharmacovigilance analysis of 31,688 reports from the WHO spontaneous reporting database. *Drug Saf.* 2022. 45(12):1539-1549.
- Hirsch, M, Birnbaum, R. Discontinuing antidepressant medications in adults. *UpToDate*. Updated October 21, 2022.
- Gastaldon C, Schoretsanitis G, Arzenton E, et al. Withdrawal syndrome following discontinuation of 28 antidepressants: Pharmacovigilance analysis of 31,688 reports from the WHO spontaneous reporting database. *Drug Saf.* 2022. 45(12):1539-1549.
- Mayo Clinic. Antidepressant withdrawal: Is there such a thing? January 2019. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/depression/expert-answers/antidepressant-withdrawal/faq-20058133>. Accessed on February 23, 2023.
- Gastaldon C, Schoretsanitis G, Arzenton E, et al. Withdrawal syndrome following discontinuation of 28 antidepressants: Pharmacovigilance analysis of 31,688 reports from the WHO spontaneous reporting database. *Drug Saf.* 2022. 45(12):1539-1549.
- Drug-Induced Sexual Dysfunction in Women. *Worst Pills, Best Pills News*. July 2022. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1473>. Accessed March 9, 2023.
- Some SNRIs Useful for Depression; Avoid Others. *Worst Pills, Best Pills News*. March 2016. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1023>. Accessed March 9, 2023.
- Gastaldon C, Schoretsanitis G, Arzenton E, et al. Withdrawal syndrome following discontinuation of 28 antidepressants: Pharmacovigilance analysis of 31,688 reports from the WHO spontaneous reporting database. *Drug Saf.* 2022. 45(12):1539-1549.
- Ibid*.
- Some SNRIs Useful for Depression; Avoid Others. *Worst Pills, Best Pills News*. March 2016. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1023>. Accessed March 9, 2022.
- Drug-Induced Sexual Dysfunction in Women. *Worst Pills, Best Pills News*. July 2022. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1473>. Accessed March 9, 2023.

Abuso de olanzapina y quetiapina

Rev Prescrire 2023; 32 (247): 104

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (3)*

Tags: zyprexa, neuroléptico, síndrome de abstinencia de neurolépticos, neuroléptico atípico

En 2022, un equipo francés publicó un análisis de los informes de abuso, dependencia y síntomas de abstinencia asociados al uso de neurolépticos, que estaban registrados en la base de datos de farmacovigilancia de la OMS [1].

A mediados de 2018, esta base de datos contenía 2096 informes de este tipo; 1683 de estos se relacionaban con los llamados neurolépticos atípicos, principalmente *quetiapina* (1089 casos) y *olanzapina* (Zyprexa u otras marcas, 209 casos). El 98% de los informes provenían de EE UU o Europa [1].

Los 1089 informes que implicaban a la *quetiapina* involucraban a personas que tenían un promedio de 47 años. En un tercio de los casos, los pacientes habían muerto, pero no se había registrado la causa de la muerte, y se desconoce si estaban usando otro medicamento simultáneamente. En los casos en los que se registró el motivo por el que se usaba *quetiapina*, era mayormente fuera de indicación para tratar problemas de sueño o trastornos de ansiedad [1].

Los 209 informes que implicaban a la *olanzapina* eran de personas de 43 años, en promedio. En aproximadamente un tercio de los casos, los pacientes habían muerto, pero no se había registrado la causa de muerte [1].

Los informes de abuso y dependencia parecieron ser más numerosos con la *quetiapina* y la *olanzapina* que con otros neurolépticos [1-3].

En la práctica, cuando parece recomendable usar un neuroléptico, es importante considerar el riesgo de abuso o dependencia cuando se elige a la *olanzapina* o la *quetiapina*. En los pacientes tratados con uno de estos neurolépticos, es prudente analizar cómo se usa el medicamento y los riesgos asociados a un aumento de la dosis [4,5].

Referencias

- Roy S et al. "Abuse and misuse of second-generation antipsychotics: An analysis using VigiBase, the World Health Organisation pharmacovigilance database" *Br J Clin Pharmacol* 2022; 8 pages.
- Evoy KE et al. "Comparison of quetiapine abuse and misuse reports to the FDA Adverse Event Reporting System with other second-generation anti-psychotics" *Subst Abuse* 2019; 13: 8 pages.
- Chiappini S and Schifano F "Is there a potential of misuse for quetiapine? Literature review and analysis of the European Medicines Agency/European Medicines Agency Adverse Drug Reactions' Database" *J Clin Pharmacol* 2018; 38 (1): 72-79.
- Prescrire Rédaction "Questionner sa pratique: patients adultes prenant un (ou plusieurs) psychotrope(s) de façon prolongée" *Rev Prescrire* 2022; 42 (465): 536-543.
- Prescrire Editorial Staff "Psychotic episode: which oral neuroleptic to choose? A choice tailored to each patient, based on the adverse effect profiles of the various options" *Prescrire Int* 2019; 28 (206): 183-189.

Invima advierte sobre el uso inadecuado de productos con el principio activo semaglutida y que estarían siendo utilizados para bajar de peso

INVIMA, Gobierno de Colombia, 3 de mayo de 2023

<https://www.invima.gov.co/invima-advierte-sobre-el-uso-inadecuado-de-productos-con-el-principio-activo-semaglutida-y-que-estarian-siendo-utilizados-para-bajar-de-peso>

En los últimos días se han conocido publicaciones de prensa relacionadas con productos que contienen el principio activo semaglutida y que estarían siendo utilizados para adelgazar; información frente a la que el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima) se permite exponer las siguientes consideraciones:

La oferta de productos que prometen bajar de peso rápidamente se ha convertido en un problema de salud pública a nivel mundial. Sobre esto, se evidencian prácticas inadecuadas que involucran el uso de medicamentos indicados para el tratamiento de patologías determinadas y que deben ser formulados por profesionales de la salud. Es así como recientemente se ha identificado el consumo de medicamentos que contienen como principio activo a la semaglutida, específicamente los productos OZEMPIC® y WEGOVY®, los cuales han cobrado especial interés al ser promocionados en plataformas digitales como TIK TOK por personas reconocidas como celebridades y/o influencers; situación que ha generado, por ejemplo, que en Estados Unidos la Food and Drug Administration (FDA) incluyera a Ozempic® en la lista de productos que se encuentran en escasez por aumento en la demanda y consumo. [1]

En Colombia, OZEMPIC® (1.34 mg/mL) cuenta con registro sanitario INVIMA 2019M-0019473 y ha sido indicado como complemento a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 que no han respondido satisfactoriamente a metformina y corresponde a un producto de venta bajo fórmula médica. Por otra parte, WEGOVY® es un medicamento que aún no tiene registro sanitario en el país.

Vale la pena señalar que el principio activo semaglutida es un agonista del receptor GLP -1 que actúa de la misma manera que GLP -1 (hormona producida en el intestino) al aumentar la cantidad de insulina que libera el páncreas en respuesta a los alimentos, lo cual ayuda con el control de los niveles de glucosa en sangre [2], generando efectos como la estimulación de la saciedad, reducción del consumo de energía y hambre y

permitiendo en última instancia mantener un nivel de masa grasa más baja [3]. La semaglutida ha sido aprobada por varias agencias de referencia como la Food and Drug Administration (FDA), Health Canada y la European Medicine Agency (EMA) para el tratamiento de la obesidad como enfermedad, incluyendo la modificación de estilos de vida, pero nunca se debe considerar como un medicamento para bajar de peso en otras condiciones, dado el riesgo de presentar eventos adversos serios.

Por lo anterior, se hace un llamado a la población para no adquirir y utilizar medicamentos que contengan semaglutida como alternativa para manejar la pérdida de peso en personas sanas; así como evitar la adquisición de estos medicamentos a través de plataformas digitales.

Finalmente, se recuerda que el consumo de medicamentos que contengan semaglutida debe estar respaldado por la formulación de un profesional de salud idóneo y sólo bajo la indicación para la cual fue autorizado en Colombia.

El control de peso en personas sanas debe fundamentarse en adecuados estilos de vida que incluyen programas de ejercicios y alimentación balanceada.

Referencias

1. Food & Drug Administration (FDA). FDA Drug Shortages. Recuperado el 13 de marzo del 2023. [https://www.accessdata.fda.gov/scripts/drugshortages/dsp_ActiveIngredientDetails.cfm?AI=Semaglutide%20\(Ozempic\)%20Injection&st=c&tab=tabs-1](https://www.accessdata.fda.gov/scripts/drugshortages/dsp_ActiveIngredientDetails.cfm?AI=Semaglutide%20(Ozempic)%20Injection&st=c&tab=tabs-1)
2. European Medicines Agency (EMA). Ozempic Recuperado el 13 de marzo del 2023. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ozempic>
3. Alabduljabbar K, le Roux CW, Vincent RP. Semaglutide is precipitating a revolution in obesity care. *Translational Metabolic Syndrome Research* 5 (2022) 24- 26

Nota de Salud y Fármacos: Estos fármacos tienen efectos secundarios graves y se está estudiando su asociación con el cáncer de tiroides y el suicidio.

Agonistas de los receptores del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1)

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (3)

Tags: dulaglutida, exenatida, insulina degludec, liraglutida; lixisenatida; insulina glargina, lixisenatida, semaglutida.

En la reunión del Comité de Evaluación de Riesgos de la EMA de abril de 2023 [1], en respuesta a un estudio indicando la posibilidad de que el consumo de los medicamentos pertenecientes a la clase de los agonistas de los receptores del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) por parte de diabéticos tipo 2 y el cáncer de tiroides, se emitió una señal de seguridad.

La señal de seguridad no implica que se haya establecido una relación causal entre el cáncer de tiroides y estos medicamentos. Las empresas involucradas (Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi y AstraZeneca) tienen hasta el 26 de julio para presentar la información que ha solicitado la EMA. Los medicamentos cuestionados son dulaglutida; exenatida; insulina degludec, liraglutida, lixisenatida, insulina glargina, lixisenatida, semaglutida.

Eli Lilly ya se había percatado de esta posible asociación y está trabajando con las agencias reguladoras para esclarecer la situación, entre otras cosas planea hacer dos estudios.

Las etiquetas/fichas técnicas para la semaglutida que han aprobado la EMA y la FDA mencionan que causa tumores tiroideos en roedores, pero no se tiene información para los seres humanos. La FDA desaconseja el uso de Wegovy si el paciente tiene historia familiar de cáncer de tiroides.

También se está investigando la relación de causalidad entre la semaglutida y liraglutida (agonistas de la GLP-1, agonistas del péptido similar al glucagón) y el suicidio y las autolesiones. Se ha notificado un aumento de ideas suicidas durante el uso de estos medicamentos por pacientes jóvenes después cirugía bariátrica para perder peso. Según la base de datos pública FAERS de la FDA, para la semaglutida se han notificado 1200 informes de reacciones adversas entre los cuales se encontraban 60 casos de ideación suicida y 7 intentos de suicidio entre 1200

informes de reacciones adversas, y para liraglutida hay 35.000 informes de reacciones adversas, entre ellas 71 casos de ideación suicida, 28 intentos de suicidio y 25 suicidios consumados. Por su parte la EMA está investigando 150 informes de aumentos de la ideación suicida o autolesiones, relacionados con semaglutida y liraglutida, revisión que comenzó el 3 de julio de 2023, se ampliará a otros agentes agonistas GLP-1, y se espera que finalice en noviembre del 2023 [2].

Referencias

1. EMA/PRAC/164741/2023. 8 May 2023. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-11-14-april-2023-prac-meeting_en.pdf
2. Youmshajekian L. *Evidence Weighed for Suicide/Self-Harm With Obesity Drugs*. *Medscape*, 12 de julio de 2023 <https://www.medscape.com/viewarticle/994266>

El uso posquirúrgico de gabapentina aumenta el riesgo de delirio, uso de antipsicóticos y neumonía

(Postsurgical Gabapentin Use Increases Risk of Delirium, Antipsychotic Use and Pneumonia)
Worst Pills, Best Pills. Junio de 2023

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (3)*

Tags: AINE, Advil, Caldolor, Motrín, paracetamol, acetaminofén, Gralise, Neurontin

Tras una intervención quirúrgica, el tratamiento del dolor a corto plazo es esencial para una recuperación física y emocional eficaz [1]. La práctica actual sugiere que se utilice un enfoque multimodal (uno que combine varios métodos) para hacer frente al dolor posquirúrgico, que incluya tratamientos localizados (por ejemplo, aplicación de hielo y elevación de las extremidades), enfoques psicológicos (por ejemplo, educación del paciente y establecimiento de expectativas) e intervenciones farmacológicas, según sea necesario.

Los enfoques farmacológicos también pueden ser multimodales y suelen incluir antiinflamatorios no esteroideos como el ibuprofeno (Advil, Caldolor, Motrin), u otros agentes no opiáceos como el paracetamol (Tylenol), y opiáceos para los episodios de dolor más intenso. Estos fármacos se pueden administrar por vía intravenosa u oral, y las dosis suelen administrarse en casa, durante un tiempo limitado tras abandonar el centro quirúrgico.

El medicamento anticonvulsivo gabapentina (Gralise, Neurontin) [2] también se utiliza para tratar el dolor posquirúrgico, pero este método es controvertido debido a las dudas sobre su eficacia y seguridad [3].

Un estudio observacional reciente analizó el uso de gabapentina para aliviar el dolor inmediatamente después de una intervención quirúrgica mayor y descubrió que dicho uso aumenta significativamente el riesgo de delirio, el uso de antipsicóticos y la neumonía, en el período posquirúrgico.

Antecedentes de la gabapentina

Worst Pills, Best Pills News ha publicado varios artículos sobre la gabapentina, la mayoría advirtiendo al público sobre el uso

excesivo del medicamento y sus numerosos efectos adversos — incluyendo su falta de eficacia [4], problemas respiratorios [5], problemas para conducir [6], somnolencia, depresión [7], trastornos del movimiento [8], aumento de peso [9] e incluso muerte por sobredosis [10].

A pesar de estas preocupaciones, el uso de la gabapentina — aprobada originalmente para un tipo de epilepsia y posteriormente para la neuralgia posherpética (dolor persistente tras una infección por herpes zóster)— se ha ampliado a muchas otras indicaciones, como el tratamiento del dolor posquirúrgico. Sin embargo, los datos sobre seguridad y eficacia de la gabapentina en estas indicaciones no aprobadas son escasos, por lo que tales usos resultan controvertidos [11, 12].

El nuevo estudio observacional [13]

El reciente estudio, que se publicó en el número de noviembre de 2022 de la revista *Journal of the American Medical Association Internal Medicine*, utilizó una gran base de datos de servicios de salud para analizar el uso de la gabapentina para el dolor, durante el período perioperatorio (desde el día de la cirugía y hasta el alta hospitalaria). Este estudio se centró en adultos mayores (edad media de 76 años) y consideró si el uso de gabapentina aumentaba su riesgo de delirio, como criterio primario de valoración, y el inicio con el uso de antipsicóticos, neumonía y muerte como consecuencias secundarias.

La base de datos utilizada para este estudio contenía registros correspondientes a sucesos hospitalarios ocurridos en más de 900 establecimientos de salud tamaño pequeño o mediano, que reflejaban las experiencias de aproximadamente el 25% de todas las hospitalizaciones en EE UU.

A partir de esa base de datos, se seleccionó a una subpoblación que constituyó la muestra analítica para este estudio: personas mayores de 65 años que se sometieron a un procedimiento

quirúrgico mayor dentro de los siete días de ingreso hospitalario, entre 2009 y 2018, y que sobrevivieron al menos dos días después de la cirugía sin necesidad de ventilación mecánica o alimentación por sonda. Los procedimientos mayores incluyeron cirugías cardíacas, gastrointestinales, genitourinarias, ortopédicas, torácicas y vasculares. Se excluyeron las cirugías de cerebro. También se excluyó a los pacientes con antecedentes de tratamiento antipsicótico, psicosis o posible uso de gabapentina antes de la intervención quirúrgica. Estos criterios permitieron identificar a 967.547 pacientes quirúrgicos aptos para el estudio, incluyendo a 119.087 pacientes de edad avanzada expuestos a la gabapentina durante el período perioperatorio.

Casi todos los pacientes (118.936; 99,8%) expuestos a la gabapentina se compararon estadísticamente con el mismo número de pacientes no expuestos, en base a los siguientes factores importantes: demografía, tipo de seguro, características del ingreso, tipo de cirugía, comorbilidades (otras enfermedades), uso de otros medicamentos (incluyendo opiáceos), características del hospital y año calendario de la cirugía. Los resultados resumidos aparecen en el Cuadro siguiente y muestran claramente que la exposición perioperatoria a la gabapentina eleva el riesgo de delirio posquirúrgico, nuevo uso de antipsicóticos y neumonía.

Recuento (y porcentaje) de efectos adversos relacionados con el uso perioperatorio de gabapentina

Consecuencias	Expuestos a la gabapentina (118,936 pacientes)	No expuestos (118,936 pacientes)	¿Hubo diferencias estadísticamente significativas?
Delirios	4,040 (3.4%)	3,148 (2.6%)	Sí
Uso antipsicótico	944 (0.8%)	805 (0.7%)	Sí
Neumonía	1,521 (1.3%)	1,368 (1.2%)	Sí
Muerte	362 (0.3%)	354 (0.2%)	No

†Los productos combinados de marca fueron excluidos.

*Designado como Uso Limitado

**Designado como No Usar

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

En el análisis de este estudio sobre el uso de la gabapentina, los investigadores señalan dos puntos importantes. En primer lugar, señalan que los resultados colectivos de más de 200 ensayos clínicos aleatorizados indican que el control del dolor perioperatorio con gabapentina es generalmente "inconsistente y clínicamente irrelevante". En segundo lugar, señalan la existencia de al menos dos metaanálisis publicados que demuestran que el uso postoperatorio de gabapentina solo consigue reducir levemente la necesidad de aliviar el dolor con opiáceos.

Qué hacer

Antes de cualquier intervención quirúrgica importante, asegúrese de que sus médicos (incluido el anestesiólogo) sepan si está tomando gabapentina o el medicamento relacionado, la pregabalina (Lyrica). Igualmente, asegúrese de que sus médicos conozcan todos los medicamentos que está tomando. Además, independientemente de la medicación que tome antes de la operación, intente evitar el uso de gabapentina para aliviar el dolor que suele producirse tras una intervención quirúrgica.

Referencias

- Mariano ER. Approach to the management of acute pain in adults. *UpToDate*. January 19, 2023.
- ACI Healthcare. Label: Gabapentin. January 2023. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=7538e255-95df-4991-aae0-a90d709f1e95&type=display>. Accessed April 4, 2023.
- Mariano ER. Approach to the management of acute pain in adults. *UpToDate*. January 19, 2023.
- Worst Pills, Best Pills News*. New research shows gabapentin not effective for pelvic pain in women. March

- <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1388>. Accessed April 4, 2021.
- Worst Pills, Best Pills News*. FDA warns of serious breathing problems with use of gabapentin and pregabalin. April 2020. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1327>. Accessed April 4, 2023.
- Worst Pills, Best Pills News*. Driving under the influence caused by medication. September 2020. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1355>. Accessed March 24, 2020.
- Worst Pills, Best Pills News*. New research shows drugs associated with a risk of depression are widely used. October 2018. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1223>. Accessed April 4, 2018.
- Worst Pills, Best Pills News*. Drug-induced movement disorders. February 2018. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1179>. Accessed April 4, 2023.
- Worst Pills, Best Pills News*. Drugs that cause weight gain. December 2017. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1167>. Accessed April 4, 2023.
- Worst Pills, Best Pills News*. FDA warns of serious breathing problems with use of gabapentin and pregabalin. April 2020. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1327>. Accessed April 4, 2023.
- Worst Pills, Best Pills News*. Gabapentinoid drug use is exploding despite poor safety and efficacy profiles. October 2020. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1358>. Accessed April 4, 2023.
- Mariano ER. Approach to the management of acute pain in adults. *UpToDate*. January 19, 2023.
- Park CM, Inouye SK, Marcantonio ER, et al. Perioperative gabapentin use and in-hospital adverse clinical events among older adults after major surgery. *JAMA Intern Med*. 2022;182(11):1117-1127.

Paracetamol, embarazo y alteraciones endocrinas genitourinarias: estudios no concluyentes

Rev Prescrire 2023; 32 (247): 102-103

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (3)***Tags: medicamentos durante el embarazo, teratogenia, paracetamol, acetaminofén, AINE**

- Después de las observaciones en los estudios con animales, alrededor de una docena de estudios epidemiológicos evaluaron la posibilidad de que la exposición al *paracetamol* en el útero tenga efectos disruptivos de tipo endocrino sobre el aparato genitourinario.
- La calidad de la evidencia que aportaron estos estudios disminuye debido a varias limitaciones metodológicas, relacionadas en particular con el método que se usó para recabar los datos sobre la exposición al fármaco o porque no se analizaron los casos de criptorquidia que se corrigieron con una cirugía. Los resultados sobre hipospadias en niños expuestos al *paracetamol* en el útero no son más sólidos.
- Entre los medicamentos disponibles para aliviar la fiebre o el dolor, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) conllevan un riesgo conocido de efectos adversos graves para el feto. Los opioides pueden provocar hipogonadismo en adultos, pero no se ha demostrado que suceda lo mismo en los niños expuestos a opioides en el útero.
- En la práctica, durante el embarazo, el *paracetamol* sigue siendo el analgésico con el balance riesgo-beneficio más favorable, a pesar de sus limitaciones. Debido a la incertidumbre sobre los posibles efectos adversos a largo plazo de la exposición al *paracetamol* en el útero, tiene sentido que se use de manera selectiva, sin trivializar su uso durante el embarazo.

El *paracetamol* es el medicamento de elección, de uso ocasional, para tratar la fiebre o el dolor de leve a moderado, incluso durante el embarazo [1]. Su principal efecto adverso es la lesión hepática grave en caso de sobredosis [1]. Durante mucho tiempo se pensó que no presentaba riesgos particulares durante el embarazo [2]. Sin embargo, cuando el embarazo está avanzado, el uso de *paracetamol* es un factor de riesgo para que se produzca un cierre prematuro del conducto arterioso [3]. Además, no se ha descartado la posibilidad de que afecte el desarrollo neuropsicológico de los niños expuestos al *paracetamol* en el útero, sobre todo cuando se utiliza en dosis altas [4]. A principios de la década de 2010, algunos estudios con animales aportaron resultados contradictorios respecto del riesgo de trastornos testiculares. Dos estudios de cohorte, que incluyeron en total a casi 49.000 niños, no identificaron un riesgo particular de criptorquidia persistente después de la exposición a *paracetamol* en el útero. La criptorquidia (testículos sin descender) se describe como persistente cuando se debe corregir con cirugía. Un estudio de casos y controles mostró una asociación con la criptorquidia en un subgrupo de niños expuestos al *paracetamol* en el útero durante más de 15 días, pero no especificó si los niños afectados tenían criptorquidia persistente [2]. En 2022, ¿se sabe algo más sobre el desarrollo genitourinario de los niños expuestos al *paracetamol* en el útero y, en particular, sobre el riesgo de hipospadias o criptorquidia?

Este artículo analiza los datos principales identificados en nuestra revisión bibliográfica.

En animales machos y hembras: efectos sobre el sistema reproductor. Nuestra revisión de 2012 mencionó cinco estudios en los que se administraron dosis altas (sin especificar) de *paracetamol* por vía oral a animales: se redujo la producción de testosterona y la espermatogénesis, y provocó atrofia testicular [2]. Desde esa revisión, se han publicado alrededor de una docena de estudios en ratones sobre los efectos del *paracetamol* en las crías de las hembras preñadas que fueron expuestas. Se observó una reducción de la reserva ovárica y de la fertilidad en las crías hembras, incluso con dosis que no eran tóxicas para las hembras preñadas [5,6].

Los descubrimientos que se hacen con animales no siempre se pueden extrapolar a los humanos. Sin embargo, estos estudios sirven de advertencia sobre el posible efecto disruptivo endocrino sobre el aparato genitourinario, y justifican que se ejecuten estudios epidemiológicos [7-9].

Casi una docena de estudios epidemiológicos: en su mayoría, resultados negativos. Desde 2012, se han realizado tres estudios de cohorte y tres estudios de casos y controles para investigar un posible vínculo entre la exposición al *paracetamol* en el útero y la criptorquidia o la hipospadias [10-15].

La criptorquidia se evaluó principalmente en tres estudios de cohorte, con un total de casi 80.000 niños [10-12].

Al igual que en nuestra revisión anterior, las definiciones y los criterios de diagnóstico para la criptorquidia variaron. Los resultados publicados no distinguían entre el riesgo de criptorquidia observado en el nacimiento y la criptorquidia observada después de los primeros meses de vida [2]. En un estudio de cohorte, que incluyó a un total de 3000 niños, el riesgo de criptorquidia fue aproximadamente el doble en los niños expuestos al *paracetamol* en el útero (alrededor de un 10% a un 20%, dependiendo del momento del embarazo) que en los que no fueron expuestos [10]. En los otros dos estudios de cohorte y en uno de los estudios de casos y controles no se detectó ningún vínculo [11-13].

Se evaluó la hipospadias en cuatro estudios [10,12,14,15]. Solo uno de ellos identificó un riesgo mayor (aunque no fue estadísticamente significativo) en una cohorte de aproximadamente 12.000 niños expuestos solo al *paracetamol* en el útero, en comparación con un grupo control de 54.866 niños que no fueron expuestos. No se tienen datos sólidos sobre el efecto de la duración o el período de exposición [12].

En todos estos estudios, dado que el *paracetamol* se vende sin receta, los datos obtenidos sobre la exposición al *paracetamol* se basan en la información provista por las madres, durante el embarazo o después del parto, mediante cuestionarios, entrevistas telefónicas o notas en sus historias clínicas. Por lo general, se desconocían las dosis, las fechas y la duración del uso del *paracetamol* o de otros medicamentos. Estos resultados son

poco sólidos con respecto a la significación estadística y si se tiene en cuenta los protocolos del estudio. Asimismo, se deben analizar considerando los riesgos conocidos que asocian al uso de otros medicamentos disponibles para tratar estos problemas durante el embarazo, especialmente los antiinflamatorios no esteroides (AINE) y los opioides.

AINE: otros riesgos (pero conocidos). Los antiinflamatorios no esteroides (AINE), incluyendo a la *aspirina* en dosis analgésicas, no se deben usar durante el embarazo. Por ejemplo, durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo, exponen a los fetos al riesgo de cierre prematuro del conducto arterioso y de insuficiencia renal grave o incluso mortal. Estos riesgos se han comprobado con una cantidad considerable de datos. Además, el uso de AINE al comienzo del embarazo aumenta el riesgo de abortos espontáneos y defectos de nacimiento, incluyendo malformaciones cardíacas [2].

En los dos estudios sobre la exposición al *paracetamol* que también analizaron el uso de los AINE, los niños expuestos a un AINE tuvieron un riesgo mayor de padecer criptorquidia e hipospadias que los controles que no fueron expuestos [10,12]. Otro estudio demostró que el uso de los AINE se asoció a un riesgo mayor de hipospadias que el uso de *paracetamol* [14]. No se consideró ético ejecutar estudios prospectivos sobre la exposición a los AINE durante el embarazo debido a los riesgos cardíacos y renales asociados a la exposición en el útero.

Opioides: disruptores endocrinos conocidos. Los opioides son disruptores endocrinos. Inhiben el eje hipotalámico-pituitario, lo que provoca hipogonadismo en hombres y mujeres. Sin embargo, no se ha demostrado que exista un vínculo entre las malformaciones genitourinarias y la exposición a opioides en el útero [15-17].

En la práctica, el paracetamol sigue siendo el analgésico de elección durante el embarazo. A finales de 2022, los estudios epidemiológicos sobre el riesgo de criptorquidia o hipospadias después de la exposición al *paracetamol* en el útero no han producido resultados concluyentes. Los riesgos conocidos asociados al uso de un AINE o un opioide son mayores que los asociados al uso del *paracetamol*.

En resumen, el *paracetamol* sigue siendo el analgésico y antipirético de elección durante el embarazo. Sin embargo, dada la incertidumbre sobre sus posibles efectos a largo plazo en el desarrollo neuropsicológico del feto y a su posible efecto como disruptor endocrino sobre el aparato genitourinario, no se debe trivializar su uso durante el embarazo. La estrategia más prudente es intentar primero con un tratamiento no

farmacológico y, después, siempre que sea posible, usar *paracetamol* únicamente de manera ocasional. No se debe usar un AINE, ya que es mucho más riesgoso para el feto que el *paracetamol*.

Revisión de la literatura hasta el 8 de noviembre de 2022

1. Prescrire Rédaction "Paracétamol" Interactions Médicamenteuses Prescrire 2023.
2. Prescrire Editorial Staff "Paracetamol during pregnancy: no particular danger for the child. No increase in malformations, cryptorchidism or asthma" *Prescrire Int* 2012; 21 (129): 186-190.
3. Prescrire Editorial Staff "Paracetamol in late pregnancy: a risk factor for premature closure of the ductus arteriosus" *Prescrire Int* 2020; 29 (213): 71-72.
4. Prescrire Rédaction "Antalgiques non spécifiques pendant la grossesse et développement neuropsychique: peu de données probantes" *Rev Prescrire* 2017; 37 (410): 915-917.
5. Bauer AZ et al. "Paracetamol use during pregnancy – a call for precautionary action" *Nat Rev Endocrinol* 2021; 17 (12): 757-766 + suppl information: 63 pages.
6. "paracetamol". In : "Reprotox" Micromedex Healthcare series. www.thomson hc.com accessed 8 November 2022: 22 pages.
7. Prescrire Editorial Staff "Endocrine disrupting drugs: their main effects on human hormone systems" *Prescrire Int* 2021; 30 (225): 98-99.
8. Hall JM et al. "Endocrine-disrupting chemicals" UpToDate. www.uptodate.com accessed 8 November 2022: 36 pages.
9. Tadokoro-Cuccaro R et al. "Maternal paracetamol intake during pregnancy– Impacts on offspring reproductive development" *Front Toxicol* 2022; 4: 8 pages.
10. Snijder CA et al. "Intrauterine exposure to mild analgesics during pregnancy and the occurrence of cryptorchidism and hypospadias in the offspring: the Generation R Study" *Hum Reprod* 2012; 4 (27): 1191- 1201.
11. Fisher BG et al. "Prenatal paracetamol exposure is associated with shorter anogenital distance in male infants" *Human Reprod* 2016; 31 (11): 2642-2650 + supplementary data: 3 pages.
12. Zafeiri A et al. "Maternal over-the-counter analgesics use during pregnancy and adverse perinatal outcomes: cohort study of 151 141 singleton pregnancies" *BMJ Open* 2022: 12 pages.
13. Wagner-Mahler K et coll. "Prospective study on the prevalence and associated risk factors of cryptorchidism in 6246 newborn boys from Nice area, France" *Int J Androl* 2011; 34: 499-510.
14. Interrante JD et al. "Risk comparison for prenatal use of analgesics and selected birth defects, National Birth Defects Prevention Study 1997-2011" *Ann Epidemiol* 2017; 27 (10): 645-653.
15. Lind JN et al. "Maternal medication and herbal use and risk for hypospadias: data from the National Birth Defects Prevention Study, 1997-2007" *Pharmaco epidemiol Drug Saf* 2013; 22 (7): 783-793.
16. Prescrire Editorial Staff "Opioids: endocrine disruptors" *Prescrire Int* 2022; 31 (243): 296-298.
17. Gurney J et al. "Analgesia use during pregnancy and risk of cryptorchidism: a systematic review and meta-analysis" *Hum Reprod* 2017; 32 (5): 1118-1129.

Aspirina en dosis bajas versus placebo y anemia en adultos mayores: análisis secundario del ensayo clínico sobre el uso de aspirina para reducir los eventos en adultos mayores (*Effect of low-dose aspirin versus placebo on incidence of anemia in the elderly: a secondary analysis of the aspirin in reducing events in the elderly trial*).

McQuilten ZK, Phuong Thao LT, Pasricha SR et al.

*Ann Intern Med.*2023;176:913-921. [Epub 20 June 2023]. doi:10.7326/M23-0675

<https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M23-0675>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (3)*

Tags: efectos adversos de la aspirina, consumo frecuente de aspirina, anemia en adultos mayores, salud cardiovascular, ASPREE

Resumen

Antecedentes: Consumir diariamente dosis bajas de aspirina aumenta las hemorragias graves; sin embargo, pocos estudios han investigado su efecto sobre la deficiencia de hierro y la anemia.

Objetivo: Investigar el efecto de las dosis bajas de aspirina sobre la incidencia de anemia, la hemoglobina y las concentraciones séricas de ferritina.

Diseño: Análisis post hoc del ensayo controlado aleatorizado ASPREE (ASpirin in Reducing Events in the Elderly). (ClinicalTrials.gov: NCT01038583)

Entorno: Atención primaria/comunitaria en Australia y EE UU.

Participantes: Residentes en la comunidad de 70 años o más (≥ 65 años para personas negras e hispanas).

Intervención: 100 mg de aspirina al día o placebo.

Medidas: La concentración de hemoglobina se midió anualmente en todos los participantes. La ferritina se midió al

inicio del estudio y tres años después de la asignación aleatoria en una gran submuestra.

Resultados: Se asignaron aleatoriamente 19.114 personas. La incidencia de anemia en los grupos de aspirina y placebo fue de 51,2 eventos y 42,9 eventos por 1.000 personas-año, respectivamente (cociente de riesgos, 1,20 [IC 95%, 1,12 a 1,29]). Las concentraciones de hemoglobina disminuyeron en 3,6 g/L en 5 años en el grupo placebo y el grupo aspirina experimentó un descenso adicional de 0,6 g/L en 5 años (IC, 0,3 a 1,0 g/L). En 7.139 participantes con mediciones de ferritina al inicio del estudio y en el año 3, el grupo de aspirina presentó una mayor prevalencia de niveles de ferritina inferiores a 45 $\mu\text{g/L}$ en el año 3 que el placebo (465 [13%] frente a 350 [9,8%]) y un descenso global de la ferritina un 11,5% (IC, 9,3% a 13,7%) mayor en comparación con el placebo. Un análisis de sensibilidad que cuantificó el efecto de la aspirina en ausencia de hemorragia grave produjo resultados similares.

Limitaciones: La hemoglobina se midió anualmente. No se dispuso de datos sobre las causas de la anemia.

Conclusiones: Las dosis bajas de aspirina aumentaron la incidencia de anemia y el descenso de la ferritina en adultos mayores por lo demás sanos, independientemente de las hemorragias graves. Se debe considerar la monitorización periódica de la hemoglobina en las personas mayores que toman aspirina.

Alerta Cofepris por uso “indiscriminado” de Barmicil en niños

El Tiempo, 5 Julio 2023

http://www.tiempo.com.mx/noticia/alerta_cofepris_por_uso_indiscriminado_de_barmicil_en_ninos/

La Cofepris advirtió por el uso indiscriminado de Barmicil y sus genéricos en la población en general, especialmente en niños, pues puede debilitar huesos.

A través de un comunicado, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios advirtió sobre el riesgo a la salud que representa el uso indiscriminado del medicamento Barmicil, de uso tópico en presentación crema así como sus genéricos con la combinación de betametasona, gentamicina y clotrimazol.

La betametasona es un potente corticosteroide; la gentamicina, un antibiótico; mientras que el clotrimazol, un antimicótico, por lo que el uso irracional de productos que contengan la combinación de dichas sustancias representa un riesgo grave a la salud, principalmente en la población infantil.

Su empleo excesivo y prolongado puede ocasionar reacciones adversas sistémicas como aumento de la presión arterial e

incremento de la glucosa en sangre, hasta reacciones adversas graves como osteoporosis o síndrome de Cushing, en el que uno de los signos más frecuentes es la cara de “luna llena”, debido a que la grasa se deposita generalmente en la cara y alrededor del cuello, mientras que los brazos y las piernas se adelgazan. Los niños tienden a ser obesos con tasas de crecimiento más lento.

Este tipo de medicamentos son recetados en el tratamiento de diversas enfermedades dermatológicas debido a su efecto antiinflamatorio, antifúngico y antimicrobiano, por lo que si son utilizados bajo supervisión de un profesional de la salud son seguros y eficaces; sin embargo, sin prescripción médica correcta pueden causar reacciones adversas graves.

Por lo anterior, Cofepris recomienda el uso de Barmicil y productos genéricos con betametasona, gentamicina y clotrimazol únicamente bajo estricta supervisión médica.

Invima informa sobre resultados de la investigación de reportes de eventos adversos asociados al uso de medicamentos inyectables

INVIMA, 18 de mayo de 2023

<https://www.invima.gov.co/web/guest/invima-informa-sobre-resultados-de-la-investigacion-de-reportes-de-eventos-adversos-asociados-al-uso-de-medicamentos-inyectables>

El Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima) se permite informar a la opinión pública sobre los resultados de la investigación relacionada con los acontecimientos que ocurrieron el pasado mes de abril en una clínica de la ciudad de Barranquilla, asociados, según algunas redes sociales y medios de comunicación, con el medicamento diclofenaco.

Conforme a las competencias del Invima y según la normatividad vigente, se procedió a realizar la investigación correspondiente que incluyó la coordinación con la Secretaría de Salud de Barranquilla, la verificación de datos en la plataforma de reporte de eventos adversos VigiFlow®, el análisis de farmacovigilancia y la toma de muestras a los medicamentos diclofenaco y dexametasona en solución inyectable, tanto in situ como a las muestras que los laboratorios deben guardar de cada lote de producción, denominadas muestras de retención, para el análisis microbiológico y fisicoquímico desde la oficina de laboratorios y control de calidad del Invima.

En primera instancia, los datos reportados en la plataforma VigiFlow® permitieron identificar las indicaciones de los medicamentos involucrados, la forma en que se usaron y las características de los eventos adversos, que en total fueron siete (7). Una vez realizado el análisis de Farmacovigilancia mediante la metodología recomendada por la OMS, se concluyó que la causa más probable fue el uso inadecuado del medicamento por la práctica de automedicación, que aumenta los riesgos de ocurrencia de reacciones adversas. Esta conclusión es apoyada por los resultados de los ensayos microbiológicos y fisicoquímicos, adelantados tanto al centro médico como a las muestras de retención de los fabricantes, que cumplen con las especificaciones de calidad.

Vale la pena mencionar que en comunicaciones anteriores el Invima había informado sobre las principales reacciones adversas graves, pero raras, reportadas para los medicamentos diclofenaco y dexametasona en particular y para otros medicamentos

inyectables en general, que incluyen la fascitis necrotizante y el síndrome de Nicolau por la aplicación de medicamentos inyectables de uso analgésico, pero que no es clara su asociación causal. En consecuencia, se ha advertido sobre el incremento de los riesgos por prácticas inadecuadas en la administración de estos medicamentos, como la combinación de dos productos distintos en una misma jeringa, lo que puede llevar a cambios inmediatos en la estabilidad que los productos garantizan por separado.

Así, finalizadas las investigaciones pertinentes, se concluye lo siguiente:

1. Los eventos reportados se asocian a reacciones adversas de síndrome de Nicolau y fascitis necrotizante posteriores a la administración del medicamento diclofenaco en combinación con dexametasona, presentadas por prácticas de uso inadecuadas e inseguras como la automedicación y la autoadministración, que incluyen la mezcla de productos y posibles fallas en las técnicas de asepsia y aplicación.
2. Los resultados emitidos por la oficina de laboratorios y control de calidad del Invima determinan que las especificaciones de calidad de los productos por separado se mantienen dentro del intervalo de cumplimiento establecido por el fabricante, es decir que no hay ningún lote de diclofenaco o dexametasona inyectable con desviaciones de calidad o contaminación microbiológica que impida su comercialización y, por tanto, su uso según las indicaciones aprobadas en el registro sanitario.

El Invima reitera su compromiso con la salud pública y la seguridad de los medicamentos en el país y continuará trabajando de la mano con las autoridades locales de salud para investigar y tomar las medidas necesarias en caso de identificar cualquier riesgo para la población.

El metilfenidato es un tratamiento eficaz para los niños y adolescentes con trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y provoca efectos no deseados

(*Methylphenidate for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder [ADHD]*).

Storebø OJ, Storm MR, Pereira Ribeiro J, Skoog M, Groth C, Callesen HE, Schaug JP, Darling Rasmussen P, Huus C-ML, Zwi M, Kirubakaran R, Simonsen E, Glud C.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2023, 3. Art. No.: CD009885. DOI: 10.1002/14651858.CD009885.pub3.

https://www.cochrane.org/es/CD009885/BEHAV_el-metilfenidato-es-un-tratamiento-eficaz-para-los-ninos-y-adolescentes-con-trastorno-de-deficit-de

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (3)*

Tags: trastorno de atención, Ritalin

Mensajes clave

- El metilfenidato podría reducir la hiperactividad y la impulsividad y ayudar a los niños a concentrarse. El metilfenidato también podría ayudar a mejorar el

comportamiento general, pero no parece afectar la calidad de vida.

- El metilfenidato no parece aumentar el riesgo de efectos no deseados graves (potencialmente mortales) cuando se utiliza durante periodos de hasta seis meses. Sin embargo, se asocia

con un mayor riesgo de efectos no deseados no graves, como problemas para dormir y disminución del apetito.

- Los estudios futuros se deberían centrar más en informar sobre los efectos no deseados y se deberían realizar durante periodos de tiempo más prolongados.

¿Qué es el trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH)?

El TDAH es uno de los trastornos psiquiátricos de la niñez diagnosticados y tratados con más frecuencia. A los niños con TDAH les cuesta concentrarse. Suelen ser hiperactivos (nerviosos, incapaces de estar quietos durante períodos prolongados) e impulsivos (hacer cosas sin detenerse a pensar). El TDAH puede dificultar que los niños respondan bien en la escuela porque encuentran difícil seguir las instrucciones y concentrarse. Sus problemas conductuales pueden interferir con su capacidad de relacionarse bien con la familia y amigos, y es más frecuente que se metan en problemas que otros niños.

¿Cómo se trata el TDAH?

El metilfenidato (por ejemplo, Ritalin) es el medicamento que se receta con más frecuencia a los niños y adolescentes con TDAH. El metilfenidato es un estimulante que ayuda a aumentar la actividad de algunas partes del cerebro, como las relacionadas con la concentración. El metilfenidato se puede tomar en forma de comprimido o administrarse como parche cutáneo. Se puede formular para tener un efecto inmediato o administrarse lentamente, a lo largo de varias horas. El metilfenidato podría causar efectos no deseados, como dolores de cabeza, dolores de estómago y problemas para dormir. A veces provoca efectos no deseados graves, como problemas cardíacos, alucinaciones o "tics" faciales.

¿Qué se quería averiguar?

Se quería averiguar si el metilfenidato mejora los síntomas del TDAH en los niños (atención, hiperactividad) sobre la base principalmente de las valoraciones de los profesores a través de diversas escalas, y si causa efectos no deseados graves, como muerte, hospitalización o discapacidad. También interesaban los efectos no deseados menos graves, como los problemas del sueño y la pérdida del apetito, y sus efectos sobre el comportamiento general y la calidad de vida de los niños.

¿Qué se hizo?

Se buscaron estudios que investigaran el uso del metilfenidato en niños y adolescentes con TDAH. Los participantes de los estudios debían tener 18 años o menos y tener un diagnóstico de TDAH. Podían tener otros trastornos o enfermedades y estar tomando otra medicación o sometiéndose a tratamientos conductuales. Debían tener un CI (coeficiente intelectual) normal. Los estudios podrían comparar el metilfenidato con un placebo (algo diseñado para tener el mismo aspecto y sabor que el metilfenidato pero sin ingrediente activo) o ningún tratamiento. Los participantes debían ser elegidos al azar para recibir metilfenidato o no. Los resultados de estos estudios se compararon y resumieron, y la confianza en la evidencia se calificó según factores como la metodología y el tamaño de los estudios.

¿Qué se encontró?

Se encontraron 212 estudios con 16 302 niños o adolescentes con TDAH. La mayoría de los ensayos compararon el metilfenidato con placebo. La mayoría de los estudios eran pequeños, con unos 70 niños, con una media de edad de 10 años (las edades variaron entre los tres y los 18 años). La mayoría de los estudios fueron cortos, con una duración media de alrededor de un mes; el más corto duró solo un día y el más largo, 425 días. La mayoría de los estudios se realizaron en EE. UU.

Según las valoraciones de los profesores, comparado con placebo o ningún tratamiento, el metilfenidato:

- podría mejorar los síntomas del TDAH (21 estudios, 1728 niños)
- podría no dar lugar a diferencias en los efectos no deseados graves (26 estudios, 3673 participantes)
- podría causar más efectos no deseados no graves (35 estudios, 5342 participantes)
- podría mejorar el comportamiento general (siete ensayos 792 participantes)
- podría no afectar a la calidad de vida (cuatro ensayos, 608 participantes)

Limitaciones de la evidencia

La confianza en los resultados de la revisión es limitada por varias razones. A menudo, las personas de los estudios podían saber qué tratamiento estaban tomando los niños, lo que podía influir en los resultados. El informe de los resultados no fue completo en muchos estudios y en el caso de algunos desenlaces los resultados variaron entre los estudios. Los estudios fueron pequeños y utilizaron diferentes escalas para medir los síntomas. Además, la mayoría de los estudios solo duraron un breve periodo de tiempo, por lo que resulta imposible evaluar los efectos a largo plazo del metilfenidato. Alrededor del 41% de los estudios estaban financiados o parcialmente financiados por la industria farmacéutica.

¿Cuál es el grado de actualización de esta evidencia?

Esta es una actualización de una revisión realizada en 2015. La evidencia está actualizada hasta marzo de 2022.

Conclusiones de los autores:

La mayoría de las conclusiones de la versión de 2015 de esta revisión siguen siendo válidas. Los metanálisis actualizados de esta revisión indican que el metilfenidato versus placebo o ninguna intervención podría mejorar los síntomas del TDAH evaluados por los profesores y el comportamiento general en niños y adolescentes con TDAH. Podría no haber efectos sobre los eventos adversos graves ni la calidad de vida. El metilfenidato se podría asociar con un mayor riesgo de eventos adversos considerados no graves, como trastornos del sueño y disminución del apetito. Sin embargo, la certeza de la evidencia para todos los desenlaces es muy baja y, por lo tanto, la verdadera magnitud de los efectos sigue sin estar clara.

Debido a la frecuencia de eventos adversos no graves asociados con el metilfenidato, el cegamiento de los participantes y de los

evaluadores de los desenlaces es especialmente difícil. Para hacer frente a este reto, se debe buscar y utilizar un placebo activo. Podría ser difícil encontrar un fármaco así, pero identificar una sustancia que pudiera imitar los efectos adversos fácilmente reconocibles del metilfenidato evitaría la falta de cegamiento que afecta negativamente a los ensayos aleatorizados actuales.

Las revisiones sistemáticas futuras deberían investigar los subgrupos de pacientes con TDAH que se podrían beneficiar más y menos del metilfenidato. Esto se podría hacer con datos individuales de participantes para investigar predictores y modificadores como la edad, la comorbilidad y los subtipos de TDAH.

Otros Temas de Farmacovigilancia

OMS. Lista de sustancias que pueden causar dependencia

OMS, 1 de junio de 2023

<https://ecddrepository.org/>

La Organización Mundial de la Salud (OMS) publica hoy un nuevo sitio de referencia <https://ecddrepository.org/> que contiene todos sus informes y recursos técnicos sobre sustancias que pueden causar dependencia, que, de esta forma, quedan alojados en una sola página de internet.

El Comité de Expertos en Farmacodependencia de la OMS (<https://www.who.int/groups/who-expert-committee-on-drug-dependence/about>) ha confeccionado este compendio de datos para los profesionales de la salud, los expertos en políticas sobre fármacos y drogas y las instancias decisorias ante las limitaciones de la información disponible sobre el riesgo que entrañan para la salud pública muchas de las sustancias que examina. Se trata de la única base de datos en línea de acceso libre que contiene datos e informes sobre nuevas sustancias y fármacos psicoactivos de uso médico y científico, y abarca una lista de más de 450 sustancias.

El aumento del intercambio de información con los profesionales de la salud y otros expertos que trabajan para hacer frente a los problemas de drogodependencia y farmacodependencia en el mundo puede servir para dar más a conocer el consumo nocivo de sustancias psicoactivas examinadas por el Comité de Expertos y los daños y la dependencia que ocasionan. Así, se podrán aplicar mejor una serie de medidas eficaces de salud pública en esta esfera, como la mejora de la detección de sustancias y el tratamiento clínico de las sobredosis y de las demás consecuencias negativas para la salud del consumo de sustancias objeto de dependencia.

Más detalles en el siguiente enlace:

<https://www.who.int/es/news/item/01-06-2023-who-launches-a-single-source-repository-on-drug-dependence-information>

Guía de la FDA sobre medicamentos homeopáticos: Un continuo fracaso para la salud pública

(*FDA Guidance on Homeopathic Drugs: An Ongoing Public Health Failure*)

Worst Pills, Best Pills. Abril de 2023

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (3)*

Tags: medicamentos no aprobados por la FDA, homeopatía

En diciembre de 2022, la FDA publicó una nueva guía sobre medicamentos homeopáticos [1], en la que se afirma que la agencia ahora "tiene la intención de aplicar un enfoque de cumplimiento basado en el riesgo para la fabricación, distribución y comercialización de productos farmacéuticos homeopáticos".

Bajo este nuevo enfoque basado en el riesgo, la agencia tiene previsto priorizar sus actividades contra los medicamentos homeopáticos comercializados sin la aprobación de la FDA, que entren dentro de las siguientes categorías limitadas:

- productos con informes de daños que, tras su evaluación, planteen posibles problemas de seguridad
- productos que contengan ingredientes asociados a problemas de seguridad potencialmente importantes
- productos que no se administren por vía oral o tópica
- productos destinados a prevenir o tratar enfermedades graves o potencialmente mortales

- productos destinados a poblaciones vulnerables, como niños y ancianos
- productos con problemas de calidad importantes.

Pero esta nueva guía de la FDA no aborda adecuadamente la amenaza para la salud pública que supone el enfoque permisivo que la agencia ha aplicado durante décadas a estos medicamentos ilegales.

Según el reglamento de la FDA, los productos homeopáticos de venta libre y de venta con receta se consideran medicamentos y se supone que deben estar sujetos a los mismos requisitos de revisión y aprobación que el resto de medicamentos de venta libre y con receta médica [2]. Sin embargo, en virtud de una política de aplicación deficiente promulgada en 1988, la FDA ha permitido que estos medicamentos se comercialicen en EE UU sin revisión ni aprobación por parte de la agencia. Así, todos los productos etiquetados como homeopáticos se están comercializando sin que la FDA haya evaluado su seguridad, eficacia o calidad.

El término "homeopatía" deriva de las palabras griegas "homeo", que significa similar, y "patía", que significa sufrimiento o enfermedad [3]. Un médico alemán llamado Samuel Hahnemann introdujo la homeopatía a finales del siglo XVIII [4]. Hahnemann formuló la "Ley de los similares", que teoriza que "lo similar cura lo similar". Esta ley afirma que una sustancia que produce un conjunto de síntomas en una persona sana tiene la capacidad de curar a una persona enferma que tenga esos mismos síntomas, si la sustancia se administra en dosis muy bajas. Supuestamente, la administración de un remedio homeopático hace que el cuerpo reaccione al agravamiento de los síntomas inducidos por el remedio, promoviendo así la curación.

Sin embargo, no existe ninguna base fisiológica o médica plausible que respalde la teoría en la que se basa la homeopatía, ni pruebas procedentes de ensayos clínicos rigurosos y bien diseñados que demuestren que los medicamentos homeopáticos son seguros y eficaces.

La FDA debería declarar inequívocamente que todos los

medicamentos homeopáticos no aprobados son ilegales y ordenar a todos los fabricantes que los retiren inmediatamente del mercado. Mientras tanto, como hemos recomendado durante muchos años, los consumidores no deberían utilizar productos homeopáticos. En el mejor de los casos, los productos son una pérdida de dinero, dada la falta de evidencia de que sean eficaces. En el peor de los casos, podrían causar daños graves debido a la falta de supervisión de la FDA para garantizar su seguridad.

Referencias

1. Food and Drug Administration. Homeopathic drug products: Guidance for FDA staff and industry. December 2022. <https://www.fda.gov/media/163755/download>. Accessed February 15, 2023.
2. Food and Drug Administration. Homeopathic products. March 20, 2018. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm589282.htm>. Accessed February 15, 2023.
3. A review of homeopathy. *Worst Pills, Best Pills News*. October 2009. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/662>. Accessed February 15, 2023.
4. *Ibid*.

Health Canada debe ser transparente sobre cómo supervisa la seguridad de los medicamentos

(Health Canada should be transparent about how it's monitoring drug safety)

Joel Lexchin

The Conversation, 4 de mayo de 2023

<https://theconversation.com/health-canada-should-be-transparent-about-how-its-monitoring-drug-safety-204787>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (3)*

Tags: farmacovigilancia, seguridad de los medicamentos, REMS, estrategias de evaluación y mitigación de riesgos

Los organismos reguladores como Health Canada existen para garantizar que los medicamentos aprobados pasen por un riguroso proceso de varias fases. Sin embargo, los ensayos clínicos no pueden detectar todos los efectos secundarios o riesgos.

Una vez que se aprueba la comercialización de nuevos medicamentos en Canadá, el ministerio de salud sigue supervisándolos. Esto se hace para determinar si los beneficios para la salud, identificados en los ensayos clínicos previos a la comercialización, se mantienen tras un examen más detallado, para determinar si surgen nuevos problemas de seguridad o si los que ya se conocían son más graves de lo previsto inicialmente, y si los medicamentos se están utilizando para otros usos y poblaciones diferentes a los aprobados.

Toda esa información es importante para médicos y farmacéuticos y para las personas que vayan a utilizar los medicamentos, y debe estar a disposición del público.

Ensayos clínicos

Los posibles nuevos medicamentos se evalúan en ensayos clínicos [1] antes de autorizar su venta en Canadá. Pero para que sea más fácil determinar claramente si los medicamentos son beneficiosos, estos ensayos solo inscriben a un grupo muy selectivo de pacientes.

Por ejemplo, las personas que son aceptadas en estos ensayos deben tener un diagnóstico definitivo, solo deben padecer la enfermedad que se pretende tratar con el fármaco, no deben estar

tomando otros medicamentos, puede que tengan que vivir cerca del lugar donde se realizan las pruebas... y todavía hay más requisitos.

Según una estimación, de un total potencial de 346 pacientes, solo 29 [2] (menos del 10%) cumplían con los requisitos para participar en un ensayo clínico para tratar la depresión mayor. Además, los ensayos clínicos suelen excluir [3] a niños, ancianos, mujeres, grupos minoritarios, discapacitados y muchos otros grupos.

Por lo general, únicamente entre 3.000 y 5.000 personas [4] se exponen a un medicamento experimental en los ensayos clínicos. Los ensayos mucho más amplios realizados para las vacunas covid-19, en los que participaron entre 30.000 [5] y 46.000 personas [6], fueron una excepción.

Investigaciones previas han demostrado que, para detectar efectos secundarios poco frecuentes, un ensayo debe aplicar la regla de tres [7]: por ejemplo, si un efecto secundario afecta a uno de cada 1.000 pacientes, un ensayo tendría que incluir al menos a 3.000 personas (tres x 1.000) para tener un 95% de probabilidades de ver un solo caso. Esto significa que los problemas de seguridad poco frecuentes pueden pasar totalmente desapercibidos.

Así, cuando por fin se aprueban los fármacos, quedan cuestiones de seguridad sin resolver, incluyendo la forma en que estos afectarán a los grupos demográficos que se excluyeron de los ensayos.

Programas de seguridad de los medicamentos

Por eso, cuando los organismos reguladores, como Health Canada, aprueban un medicamento, exigen a la empresa farmacéutica que monitoree su seguridad después de la comercialización. Estos programas reciben diversos nombres; en Canadá [8] y Europa [9] se denominan Planes de Gestión de Riesgos (RMP o Risk Management Plans) y en Estados Unidos, Estrategias de Evaluación y Mitigación de Riesgos [10] (REMS o Risk Evaluation and Mitigation Strategies).

En Canadá, el sistema actual de Planes de Gestión de Riesgos está en vigor desde 2009 [11]. Según los documentos de Health Canada [12], los Planes de Gestión de Riesgos son obligatorios cuando existe un grado significativo de incertidumbre respecto a los riesgos asociados a un medicamento concreto, o cuando un medicamento "presenta un riesgo grave de ocasionar daños para la salud humana, que justifique la adopción de medidas (...) para reducir la probabilidad o gravedad de tales daños".

Todos los medicamentos nuevos que nunca antes se habían vendido en Canadá, en ninguna forma, así como todos los opiáceos, requieren Planes de Gestión de Riesgos para ayudar a salvaguardar a la población.

En virtud de estos planes [13], las empresas pueden tener que realizar estudios de seguridad adicionales, crear registros para identificar a los pacientes que toman el medicamento, elaborar material educativo para los profesionales de salud y/o los pacientes, restringir el acceso al medicamento y comprometerse a adoptar otra serie de medidas.

Los Planes de Gestión de Riesgos no son perfectos ni pueden resolver todas las incertidumbres sobre la seguridad de los nuevos medicamentos. Según un estudio europeo [14], al cabo de cinco años solo se había resuelto uno de cada cinco problemas. Definitivamente, hay que hacer más para monitorizar la seguridad postcomercialización.

Pero los Planes de Gestión de Riesgos siguen siendo una herramienta importante. Las cuestiones que quedaron sin resolver en algunos casos fueron si los riesgos teóricos se veían realmente en la práctica y si había suficiente información para determinar si los datos a largo plazo revelaban nuevos problemas de seguridad.

Acceso a la información sobre la supervisión de medicamentos

Los médicos que recetan medicamentos, los farmacéuticos que los dispensan, los investigadores que estudian su seguridad y, sobre todo, los pacientes que los toman deben tener derecho a saber cómo se supervisa su seguridad.

En EE UU, los usuarios pueden acudir a un sitio web de la FDA [15] en el que se enumeran todos los medicamentos con Estrategias de Evaluación y Mitigación de Riesgos. Allí pueden leer sobre los objetivos de las Estrategias de Evaluación y Mitigación de Riesgos, un resumen de las medidas incluidas en estas, consultar los materiales que se han desarrollado y cómo se va a evaluar la eficacia del plan de Estrategias de Evaluación y Mitigación de Riesgos.

En países europeos como Dinamarca existe una lista similar de medicamentos [16] con un Plan de Gestión de Riesgos. Haga

click en uno de los hipervínculos que aparecen en la referencia y accederá a un resumen del Plan de Gestión de Riesgos del medicamento en cuestión.

Health Canada no dispone actualmente de un sitio web de este tipo, y reconoce que esto supone una laguna informativa [17]. Dos de los objetivos declarados de Health Canada [18] al implantar un sistema de Plan de Gestión de Riesgos son "apoyar el acceso oportuno de los canadienses a medicamentos seguros, eficaces y de alta calidad, y apoyar la evaluación continua de la información que puede repercutir en el perfil beneficio-riesgo de los productos de salud".

Pero sin acceso a información actualizada sobre determinados medicamentos, los canadienses no pueden evaluar por sí mismos esos riesgos, ni tampoco el programa de monitoreo.

Además de esta falta de transparencia, el ministerio de salud canadiense para supervisar la seguridad de los medicamentos gasta solo un tercio del dinero y tiene solo un tercio de los empleados [19] del presupuesto y los recursos humanos dedicados a la aprobación de nuevos medicamentos.

Desde febrero de 2019, Health Canada ha sido líder mundial en la publicación de la información que utilizó para decidir la aprobación de nuevos medicamentos [20]. Tiene un sitio web [21] que enumera los medicamentos que no fueron aprobados y qué medicamentos está considerando aprobar. Hay un sitio web con los Planes de Gestión de Riesgos para sustancias nocivas [22] para el medio ambiente y la salud humana, aunque con datos de 2016.

Es hora de que Health Canada haga lo mismo con los Planes de Gestión de Riesgos de medicamentos. Cuando se modifique el reglamento de la Ley de Alimentos y Medicamentos de Canadá [23], la transparencia de los Planes de Gestión de Riesgos de medicamentos debe ser obligatoria. Pero Health Canada no necesita esperar hasta entonces para poner esta información a disposición de los canadienses.

Referencias

1. Health Canada. Guidance Document: Part C, Division 5 of the Food and Drug Regulations "Drugs for Clinical Trials involving Human Subjects" (GUI-0100) - Summary. Canada.ca. March 14, 2023. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/compliance-enforcement/good-clinical-practices/guidance-documents/guidance-drugs-clinical-trials-human-subjects-gui-0100.html>
2. Zimmerman, M., Mattia, J. I., & Posternak, M. A. Are subjects in pharmacological treatment trials of depression representative of patients in routine clinical practice? *American Journal of Psychiatry*, 159(3), 469–473. March 1, 2022. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.3.469>
3. E. Williams, J. Eliminating Disparities in Clinical Trials (EDICT) Project [Slide show]. CTAC Meeting, United States of America. (n.d.). https://deainfo.nci.nih.gov/advisory/ctac/archive/0309/presentations/Williams_030409.pdf.
4. Seladi-Schulman, J. What happens in a clinical trial? Healthline. June 22, 2019. <https://www.healthline.com/health/clinical-trial-phases#phase-ii>
5. Peer-reviewed report on Moderna COVID-19 vaccine publishes. National Institutes of Health (NIH). June 2, 2021. <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/peer-reviewed-report-moderna-covid-19-vaccine-publishes>

6. About our landmark trial | Pfizer. (n.d.). <https://www.pfizer.com/science/coronavirus/vaccine/about-our-landmark-trial>
7. Bmj. Rare adverse events in clinical trials: understanding the rule of three. BMJ EBM Spotlight. November 14, 2017. <https://blogs.bmj.com/bmjebmspotlight/2017/11/14/rare-adverse-events-clinical-trials-understanding-rule-three/>
8. Health Canada. Guidance Document - Submission of risk management plans and follow-up commitments. Canada.ca. June 27, 2016. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/reports-publications/medeffect-canada/guidance-document-submission-risk-management-plans-follow-commitments.html>
9. EMA. Risk management plans. European Medicines Agency. December 5, 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/pharmacovigilance/risk-management/risk-management-plans>
10. Food and Drug Administration. Risk Evaluation and Mitigation Strategies | REMS. 2023. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/risk-evaluation-and-mitigation-strategies-rems>
11. Health Canada. Guidance Document - Submission of risk management plans and follow-up commitments. Canada.ca. June 27, 2026. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/reports-publications/medeffect-canada/guidance-document-submission-risk-management-plans-follow-commitments.html>
12. Health Canada. Submitting risk management plans guidance document: Introduction. Canada.ca. January 18, 2023. <https://www.canada.ca/en/health-canada/programs/consultation-proposed-agile-regulations-guidance-licensing-drugs-medical-devices/submitting-risk-management-plans.html>
13. Health Canada. Notice of clarification to drug manufacturers and sponsors: Canadian-specific considerations in risk management plans. Canada.ca. November 12, 2020. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/reports-publications/medeffect-canada/profile-guidance-document-submission-risk-management-plans-follow-commitments/notice-clarification-drug-manufacturers-sponsors.html>
14. Vermeer, N. S., Duijnhoven, R. G., Straus, S. M. J. M., Mantel-Teeuwisse, A. K., Arlett, P., Egberts, A. C. G., Leufkens, H. G. M., & De Bruin, M. L. Risk Management Plans as a Tool for Proactive Pharmacovigilance: A Cohort Study of Newly Approved Drugs in Europe. *American Society for Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 96(6), 723–731. September 15, 2014. <https://doi.org/10.1038/clpt.2014.184>
15. Food and Drug Administration. Approved Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS). (n.d.). <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/rems/index.cfm>
16. Medicines authorised with a summary of the risk management plan. Danish Medicines Agency. (n.d.). <https://laegemiddelstyrelsen.dk/en/licensing/licensing-of-medicines/medicines-authorised-with-a-summary-of-the-risk-management-plan/>
17. Role of Health Canada and the Risk Management Plan in the Product Lifecycle Information Session for Stakeholders. Canada.ca. (n.d.). https://nlpb.ca/media/Health-Canada_QA-for-HCP_RMP_EN_Updated_2022-07-07.pdf
18. Health Canada. Submitting risk management plans guidance document: Introduction. Canada.ca. January 18, 2023. <https://www.canada.ca/en/health-canada/programs/consultation-proposed-agile-regulations-guidance-licensing-drugs-medical-devices/submitting-risk-management-plans.html>
19. Resource Distribution: Drug Approvals vs Drug Safety 2004–2020. York University. (n.d.). <https://shpm.info.yorku.ca/files/2020/09/Health-Canada-funding-distribution-2004-2020.pdf>
20. Lexchin, J., Herder, M., & Doshi, P. Canada finally opens up data on new drugs and devices. *BMJ*, 11825. April 17, 2019. <https://doi.org/10.1136/bmj.11825>
21. Health Canada. Drug and health product submissions under review (SUR). Canada.ca. June 14, 2023. https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drug-health-product-review-approval/submissions-under-review.html?_ga=2.233746589.2014837886.1506726303-1326787507.1398655537#_Submissions_currently_under
22. Health Canada. Chemicals Management Plan Risk Management Actions to address Risks from Substances concluded to be Harmful to the Environment and/or Human Health as per Section 64 of the Canadian Environmental Protection Act, 1999. Canada.ca. July, 2015. <https://www.ec.gc.ca/ese-ees/default.asp?lang=En&n=B68C1BAF-1>
23. Health Canada. Government of Canada, Public Works and Government Services Canada, Public Services and Procurement Canada, Integrated Services Branch, Canada Gazette. Canada Gazette, Part 1, Volume 156, Number 51. Canada.ca. March 10, 2023. <https://canadagazette.gc.ca/rp-pr/p1/2022/2022-12-17/html/reg1-eng.html>

Colombia. Invima lanza VigiFlow: Una herramienta para el reporte de eventos adversos en estudios clínicos en Colombia
Consultorsalud SAS. 4 julio, 2023

<https://consultorsalud.com/invima-lanza-vigiflow-una-herramienta-para-el-reporte-de-eventos-adversos-en-estudios-clinicos-en-colombia/>

El Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima) de Colombia ha lanzado VigiFlow, una plataforma que permite el reporte de eventos adversos durante la fase de estudios clínicos. La seguridad de los medicamentos es de vital importancia en la investigación clínica, por lo que el lanzamiento de VigiFlow es un paso importante en este aspecto.

Esta plataforma innovadora fortalece la recolección, procesamiento y análisis de reportes de RAM y ESAVI para medicamentos y vacunas en fase de estudios clínicos en Colombia, mejorando la seguridad de estos.

VigiFlow representa una solución innovadora para facilitar el reporte de eventos adversos en la fase de estudios clínicos, permitiendo una detección temprana de posibles problemas de

seguridad en los medicamentos y promoviendo una atención de calidad para los participantes en los estudios.

Además, VigiFlow permite a los investigadores y patrocinadores interactuar de forma eficiente con la base de datos, compartir reportes con la OMS y otros centros nacionales e internacionales de farmacovigilancia, contribuyendo así al conocimiento global sobre la seguridad de los medicamentos.

El papel crucial del Invima en la vigilancia de eventos adversos en estudios clínicos

El Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima) es la entidad encargada de garantizar la seguridad y eficacia de los medicamentos en Colombia. Su rol en la vigilancia de eventos adversos durante los estudios clínicos es

fundamental para proteger la salud de los participantes y la población en general.

VigiFlow: Una herramienta digital para el reporte eficiente de eventos adversos

Tiene como objetivo agilizar y facilitar el reporte de eventos adversos de medicamentos durante la fase de estudios clínicos.

Esta herramienta proporciona a los investigadores y patrocinadores de los ensayos clínicos la capacidad de registrar y analizar de manera eficiente los eventos adversos, lo que garantiza un proceso de desarrollo de nuevos medicamentos más transparente y seguro.

VigiFlow funciona como la base de datos en farmacovigilancia del país y su plataforma en línea permite un acceso y una interacción más fácil para los investigadores y patrocinadores. Además, se destaca que VigiFlow también ofrece la posibilidad de compartir información con la base de datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y otros centros nacionales e internacionales de farmacovigilancia.

Beneficios del sistema VigiFlow para la industria farmacéutica colombiana

El sistema VigiFlow representa un avance significativo para la industria farmacéutica de Colombia. Al facilitar el reporte y análisis de eventos adversos, se promueve una cultura de seguridad y mejora la calidad de los estudios clínicos. Además, el acceso a esta información en tiempo real permite una toma de decisiones más informada y basada en evidencia.

La importancia de la colaboración en la vigilancia de eventos adversos

La implementación del sistema VigiFlow en Colombia requiere una estrecha colaboración entre el Invima, investigadores,

patrocinadores de los estudios clínicos y otros actores del sector salud, para garantizar la efectividad y el éxito del sistema, así como promover una cultura de seguridad en la investigación clínica.

En el proceso de implementación, el Invima ofrecerá un curso gratuito y de libre acceso para capacitar a los usuarios sobre el correcto uso de VigiFlow y su herramienta eReporting Industria, entre otros temas importantes.

El lanzamiento del sistema de administración VigiFlow es un hito importante en la vigilancia de eventos adversos de medicamentos en la fase de estudios clínicos en Colombia. Esta herramienta digital promueve la seguridad y la transparencia en la investigación clínica, beneficiando tanto a los participantes como a la industria farmacéutica. Con VigiFlow, Colombia se posiciona como un referente en la vigilancia y regulación de los ensayos clínicos.

El alto impacto de la presentación del nuevo uso de VigiFlow como una herramienta revolucionaria para la administración de reportes de eventos adversos de medicamentos y vacunas durante la fase de estudios clínicos radica en que Colombia se convierte en uno de los países pioneros de América Latina.

El Grupo de Investigación Clínica del Invima explicó que este sistema mejorará significativamente la farmacovigilancia en el marco de la investigación clínica en el país y permitirá una detección temprana de posibles problemas de seguridad, promoviendo una atención de calidad para los participantes de los estudios. Además, al compartir informes con la base de datos de la OMS-UMC, Colombia contribuirá al conocimiento global sobre la seguridad de los medicamentos y las vacunas.

EE UU. Petición: La FDA debe añadir sin demora el medicamento prohibido (caproato de hidroxiprogesterona) a la lista de medicamentos retirados para impedir que se produzca magistralmente en farmacias

(Petition: FDA Should Promptly Add Banned Medication to List of Withdrawn Drugs to Prevent Pharmacy Compounding)

Public Citizen, 27 de abril de 2023

<https://www.citizen.org/news/petition-fda-should-promptly-add-banned-medication-to-list-of-withdrawn-drugs-to-prevent-pharmacy-compounding/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (3)*

Tags: Makena, formulas magistrales, recomendaciones para la FDA, prevenir el bajo peso al nacer, Public Citizen

La FDA debería añadir sin demora el caproato de hidroxiprogesterona, un medicamento para la prevención de los partos prematuros que se comercializaba anteriormente bajo la marca Makena, a su lista oficial de medicamentos eliminados o retirados del mercado por considerarse inseguros o ineficaces, ha declarado Public Citizen en una petición a la agencia. Esta medida debe adoptarse para impedir que este medicamento que ahora está prohibido se venda como producto magistral en las farmacias. El Dr. Adam Urato, jefe de medicina materno-fetal del MetroWest Medical Center de Framingham, Massachusetts, se unió a Public Citizen como copeticionario.

"Para proteger a los pacientes, la FDA debe actuar con celeridad para adoptar medidas reguladoras que prohíban la formulación

magistral de la hidroxiprogesterona, ahora prohibida, para la prevención de los partos prematuros", afirmó el Dr. Michael Carome, director del Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen. "Sin esta medida, los numerosos obstetras y médicos especializados en medicina fetal que se opusieron a la propuesta de la FDA de retirar la aprobación a Makena probablemente seguirán recetando a las mujeres embarazadas versiones magistrales de este fármaco ineficaz y potencialmente peligroso".

La FDA retiró la aprobación de Makena y de todos los productos genéricos relacionados el 6 de abril tras concluir que no se ha demostrado la eficacia de estos medicamentos y que sus beneficios no compensan sus riesgos cuando se utilizan para prevenir los partos prematuros.

Esta medida sigue a la recomendación casi unánime del Comité Asesor de Medicamentos Obstétricos, Reproductivos y

Urológicos de la FDA de octubre de 2022 de retirar el medicamento del mercado. Public Citizen había solicitado a la FDA en 2019 que prohibiera el medicamento cuando un gran ensayo clínico posterior a su aprobación demostró que no es efectivo para prevenir el parto prematuro o las complicaciones principales en los recién nacidos relacionadas con el parto prematuro.

"Es importante destacar que el propio comisionado de la FDA, Robert Califf, y el científico jefe Namandjé Bumpus reconocieron en su decisión final sobre la propuesta de retirar la aprobación de Makena que la falta de datos adecuados que respalden la efectividad del medicamento implica tanto a los productos magistrales, como a Makena y sus versiones genéricas", dijo Carome.

Europa. **Informe sobre las actividades de farmacovigilancia de los Estados miembros y la EMA 2019-2022.**
(*Report on pharmacovigilance tasks from EU Member States and the European Medicines Agency (EMA) 2019-2022*)
EMA

https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/report-pharmacovigilance-tasks-eu-member-states-european-medicines-agency-ema-2019-2022_en.pdf

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (3)*

Tags: informe anual, EMA, informe de agencia reguladora europea

Este informe resume el trabajo realizado por la Red de farmacovigilancia de la UE entre enero de 2019 y diciembre de 2022 para garantizar la seguridad de los medicamentos autorizados en la UE, incluyendo las vacunas y tratamientos contra el covid 19.

El informe también describe las principales mejoras al sistema de farmacovigilancia de la UE que se han introducido durante este

período y reflexiona críticamente sobre las áreas principales que requieren mayor fortalecimiento durante el próximo período.

Puede obtener más información en inglés sobre el programa europeo de farmacovigilancia en este enlace

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/pharmacovigilance/legal-framework/implementation-pharmacovigilance-legislation>

¿Qué factores influyen en que los reguladores de la UE quieran comunicar los problemas de seguridad de los medicamentos relacionados con los inhibidores de SGLT2? Una encuesta en línea

(*What Factors Make EU Regulators Want to Communicate Drug Safety Issues Related to SGLT2 Inhibitors? An Online Survey Study*).

Roldan Munoz S, Postmus D, de Vries ST *et al.*

Drug Saf 2023; 46, 243–255 <https://doi.org/10.1007/s40264-022-01270-4>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (3)*

Tags: inhibidores de SGLT2, inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa-2, actitud de los reguladores, factores que influyen en la emisión de señales de seguridad para los medicamentos

Puntos clave

- Estudios previos han mostrado diferencias en la comunicación de cuestiones relacionadas con la seguridad de los inhibidores de SGLT2 entre las agencias reguladoras de medicamentos.
- En este estudio, las opiniones de los reguladores sobre la necesidad de comunicar los problemas de seguridad se vieron influidas en parte por su nivel de preocupación, que variaba en función de las características del problema de seguridad, así como el sexo, la región, la edad, las creencias sobre los medicamentos y la percepción general del riesgo del regulador.
- Los resultados de este estudio permiten comprender mejor los factores que pueden influir en las decisiones sobre comunicación de riesgos en el sistema europeo, que está fuertemente regulado.

Resumen

Introducción. Estudios previos han detectado diferencias en la comunicación de cuestiones de seguridad entre las agencias reguladoras de medicamentos.

Objetivos. Explorar (1) hasta qué punto las opiniones de los reguladores sobre la necesidad de comunicar los problemas de seguridad relacionados con los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa-2 (SGLT2) podrían estar influidas por su preocupación por el problema de seguridad, y (2) si las preocupaciones de los reguladores podrían estar influidas por ciertas características del problema de seguridad o por las características demográficas y profesionales de los reguladores y sus actitudes.

Métodos. Entre abril y junio de 2021 se llevó a cabo un estudio transversal en línea, y se analizaron las puntuaciones que evaluadores clínicos y de farmacovigilancia de la red reguladora de la UE otorgaron a diferentes factores. Se invitó a los reguladores por correo electrónico, y se preguntó a los participantes sobre su nivel de preocupación y su opinión con respecto a la necesidad de comunicar 12 escenarios definidos en base a cuatro características: reacción adversa a medicamentos, fuente de información, causalidad y frecuencia. Los resultados del primer objetivo consistieron en actualizar el resumen de características del producto (SmPC; sí/no) y el envío de comunicaciones directas a los profesionales sanitarios (DHPC; sí/no). El determinante fue el nivel de preocupación de los reguladores (rango 0-100%). El resultado del segundo objetivo fue el nivel de preocupación de los reguladores, y los determinantes fueron las características del problema de seguridad, las características demográficas y profesionales, y las

actitudes de los reguladores (creencias sobre los medicamentos y percepción del riesgo).

Resultados. Completaron la encuesta 222 reguladores (64% mujeres; edad media 46 ± 10 años). Dependiendo del escenario, el 54-94% y el 25-74% de los participantes actualizarían el SmPC o enviarían una comunicación a los profesionales de la salud, respectivamente. El nivel de preocupación de los participantes influyó en sus opiniones sobre la necesidad de actualizar el SmPC y enviar la notificación a los profesionales (odds ratio [OR] 13,0; intervalo de confianza [IC] del 95%: 7,8-21,7 y OR 13,6; IC del 95%: 9,5-19,2, respectivamente, por cada aumento del 10% en el nivel de preocupación). Todas las características del problema de seguridad influyeron en el nivel de preocupación. Los participantes más jóvenes, las mujeres y

los que trabajaban para agencias de Europa del Este tenían un mayor nivel de preocupación que los participantes de más edad, los hombres y los que trabajaban en otras regiones. Las creencias sobre los medicamentos y la percepción general del riesgo también influyeron en su preocupación.

Conclusiones. La opinión sobre la necesidad de comunicar las cuestiones de seguridad se vio influida por la preocupación de los reguladores. La preocupación de los reguladores se vio influida por las características del problema de seguridad, las características demográficas y sus actitudes. La presencia de grupos de expertos que difieren en esos factores garantizaría la incorporación de diversos puntos de vista en las decisiones sobre la comunicación de riesgos.

España. Características de las alertas de seguridad de los medicamentos emitidas por la Agencia Española de Medicamentos (Characteristics of drug safety alerts issued by the Spanish Medicines Agency)

Eva Montané, Javier Santesmases

Front. Pharmacol. 2023;14:1090707. doi: 10.3389/fphar.2023.1090707 En <http://bit.ly/3jHeQ1f> (de acceso libre en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (3)

Tags: AEMPS, alertas de seguridad, RAM, hepatitis, malformaciones congénitas, antineoplásicos, inmunomoduladores

Objetivos: Describir las características de las alertas de seguridad de los medicamentos que ha emitido la Agencia Española del Medicamento (AEMPS) y el Sistema Español de Farmacovigilancia durante 7 años y medidas regulatorias que generaron.

Métodos: Análisis retrospectivo de las alertas de seguridad a los medicamentos publicadas en la web de la AEMPS entre el 1 de enero de 2013 y el 31 de diciembre de 2019. Se excluyeron las alertas no relacionadas con medicamentos y las dirigidas a pacientes y no a los profesionales de la salud.

Resultados: Durante el periodo de estudio se emitieron 126 alertas de seguridad, se excluyeron 12 por no estar relacionadas con medicamentos o por dirigirse a pacientes, y otras 22 porque duplicaban alertas previas. Las 92 alertas restantes informaron sobre 147 reacciones adversas a medicamentos (RAM) que involucraron a 84 medicamentos. La fuente de información que

con mayor frecuencia activó una alerta de seguridad fue la notificación espontánea (32,6 %). Cuatro alertas (4,3%) abordaron específicamente problemas pediátricos.

El 85,9% de las alertas eran por RAM que se consideraron graves. Las RAM más frecuentes fueron hepatitis (siete alertas) y malformaciones congénitas (cinco alertas), y los fármacos involucrados con mayor frecuencia fueron los antineoplásicos e inmunomoduladores (23%). A 22 (26,2%) de los medicamentos involucrados se les dio “un seguimiento adicional”. Las acciones regulatorias indujeron cambios en el Resumen de Características del Producto en el 44,6% de las alertas, y en ocho casos (8,7%) ocasionaron su retirada del mercado por tener una relación beneficio/riesgo desfavorable.

Conclusión: Este estudio aporta una visión general de las alertas de seguridad de medicamentos emitidas por la Agencia Española de Medicamentos durante un período de 7 años, y destaca la contribución de la notificación espontánea de RAM y la necesidad de evaluar la seguridad de los medicamentos a lo largo del ciclo de vida.

España. Prevalencia de reacciones adversas a medicamentos asociadas a visitas al servicio de urgencias y factores de riesgo de hospitalización

David Brandariz-Núñez, Manuel Ferreiro-Gómez, Jorge Suanzes et al

Farmacia Hospitalaria 47 (2023) T20–T25

Véase contenido relacionado en DOI:<https://doi.org/10.1016/j.farma.2022.10.002> (de acceso libre)

<https://www.revistafarmaciahospitalaria.es/es-articulo-traducido-prevalencia-reacciones-adversas-articulo-S1130634322000162>

Objetivos: las reacciones adversas a medicamentos aumentan la morbimortalidad, prolongan la estancia hospitalaria y aumentan los costes sanitarios. El objetivo principal de este estudio fue determinar la prevalencia de visitas por reacciones adversas a medicamentos al servicio de urgencias y describir sus características. El objetivo secundario fue determinar las variables predictoras de hospitalización por reacciones adversas a medicamentos asociadas a visitas al servicio de urgencias.

Métodos: estudio observacional y retrospectivo de las reacciones adversas a medicamentos registradas en un servicio de urgencias, realizado del 15 de noviembre al 15 de diciembre de 2021. Se describieron las características demográficas y clínicas de los pacientes, los medicamentos involucrados y las reacciones adversas a medicamentos. Se realizó una regresión logística para identificar los factores relacionados con la hospitalización por reacciones adversas a medicamentos.

Resultados: 10.799 pacientes visitaron el servicio de urgencias, de los que 216 (2%) presentaban reacciones adversas a medicamentos. La edad media fue de $70 \pm 17,5$ (18-98) años y el 47,7% de los pacientes fueron hombres. Un 54,6% de los pacientes requirieron hospitalización y el 1,6% fallecieron a causa de una reacción adversa a medicamentos. El número total de fármacos involucrados fue de 315, con 149 fármacos diferentes. El grupo farmacológico correspondiente al sistema nervioso constituyó el grupo más representativo ($n = 81$). Medicamentos de alto riesgo, como los antitrombóticos ($n = 53$), fueron el subgrupo de medicamentos que causó más visitas a urgencias y hospitalizaciones. El acenocumarol ($n = 20$) fue el principal fármaco implicado. Los trastornos gastrointestinales ($n = 62$) fueron mayoritarios. La diarrea ($n = 16$) fue la reacción adversa más frecuente, mientras que la hemorragia

gastrointestinal ($n = 13$) causó el mayor número de hospitalizaciones. El índice de comorbilidad de Charlson se comportó como un factor de riesgo independiente para hospitalización (aOR 3,24; IC 95%: 1,47-7,13; $p = 0,003$; en índice de comorbilidad de Charlson de 4-6, y aOR 20,07; IC 95%: 6,87-58,64 en índice de comorbilidad de Charlson ≥ 10).

Conclusiones: la prevalencia de visitas al servicio de urgencias por reacciones adversas a medicamentos continúa siendo un problema sanitario no despreciable. Medicamentos de alto riesgo como los agentes antitrombóticos fueron el principal subgrupo terapéutico implicado. El índice de comorbilidad de Charlson se comportó como un factor independiente de hospitalización, mientras que la hemorragia gastrointestinal fue la reacción adversa con mayor número de ingresos hospitalarios.

Reino Unido. Tendencia creciente de hospitalizaciones por reacciones adversas a medicamentos: ¿podemos frenar la marea?

(Increasing trend in hospitalisation due to adverse drug reactions: can we stem the tide?)

Walker LE, Pirmohamed M

DTB, 2023; 61 (6)

<https://dtb.bmj.com/content/61/6/87>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (3)*

Tags: polifarmacia, multimorbilidad

Resumen

En la vejez, es cada vez más frecuente vivir con múltiples enfermedades crónicas (multimorbilidad). Entre más enfermedades crónicas padezca una persona, más medicamentos es probable que tome. La hospitalización como consecuencia de daños relacionados con la medicación está aumentando, y se requiere un esfuerzo conjunto para controlar esta situación. Sin embargo, tomar decisiones sobre el equilibrio entre beneficio y daño para una persona mayor con multimorbilidad y polifarmacia es muy complejo. Existen diversas herramientas clínicas que pueden ayudar a identificar a los pacientes con mayor riesgo de sufrir daños, y existen numerosas estrategias —como las revisiones de optimización de medicamentos que incluyen información de salud personalizada— para intentar reducir los riesgos. Se necesita más educación y formación de los profesionales de la salud para dotar al personal multidisciplinar de las habilidades y conocimientos necesarios para afrontar estos retos. En este artículo se analizan algunos de los cambios que se pueden aplicar ahora, y se destacan las áreas que requerirán más investigación antes de que se puedan incorporar, con el fin de ayudar a los pacientes a sacar el máximo provecho de sus medicamentos.

Lecciones más importantes

- Las revisiones personalizadas e integrales de la medicación, que están estructuradas en torno a la toma de decisiones compartida, tienen un enorme potencial para beneficiar a las personas con multimorbilidad y polifarmacia.
- La próxima generación de médicos debe tener los conocimientos, habilidades y comportamientos necesarios para llevar a cabo revisiones centradas en la persona y basadas en la toma de decisiones compartidas, para personas con multimorbilidad y polifarmacia complejas.

- El reto de lidiar con la multimorbilidad compleja y la polifarmacia requerirá que los profesionales de la salud colaboren entre disciplinas y sectores para optimizar los regímenes de medicación.

Recuadro 1 Siete pasos para una polifarmacia adecuada

¿Qué es importante para el paciente?

Identificar la farmacoterapia esencial

¿El paciente está utilizando farmacoterapia innecesaria?

¿Se están logrando los objetivos terapéuticos?

¿El paciente corre el riesgo de sufrir reacciones adversas a los medicamentos (RAM) o las está sufriendo?

¿La farmacoterapia es rentable?

¿El paciente está dispuesto y es capaz de seguir la farmacoterapia según lo establecido?

Conclusión

La toma de decisiones en adultos mayores con multimorbilidad y polifarmacia es muy compleja. Las revisiones personalizadas e integrales de la medicación, que están estructuradas en torno a la toma de decisiones compartida, tienen un enorme potencial para beneficiar a las personas con multimorbilidad. Hay muchas enfermedades prolongadas en las que la combinación de tres o más fármacos es ventajosa y deseable. Este suele ser el caso en enfermedades con una etiología común y estrategias de tratamiento sinérgicas (como la hiperlipidemia, la hipertensión, las enfermedades cardiovasculares y la diabetes). El máximo potencial de daño se da en las personas con multimorbilidad discordante, es decir, con múltiples enfermedades prolongadas que afectan a diferentes sistemas orgánicos, con estrategias de tratamiento aisladas y, en ocasiones, con regímenes de

tratamiento contradictorios y que interactúan entre sí. En estas personas, el examen periódico de la prescripción completa, por parte de personas con conocimientos, tanto de diagnóstico como de prescripción, es esencial para prevenir las reacciones adversas

y las interacciones. Una estrategia multidisciplinar, que abarque a profesionales de atención primaria y secundaria, es clave para una optimización exitosa y sostenible de los medicamentos.

Gardasil, de Merck, bajo escrutinio legal, a pesar de la falta de pruebas que respalden las demandas

(Merck's Gardasil Under Legal Scrutiny Despite Lack of Evidence to Support Suits)

Lisa Munger

Biospace, 24 de mayo 2023

<https://www.biospace.com/article/merck-s-gardasil-under-legal-scrutiny-despite-lack-of-evidence-to-support-suits/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (3)*

Tags: farmacovigilancia, efectos adversos de las vacunas, VPH, cáncer cervical, prevención del cáncer uterino

Los expertos nacionales e internacionales siguen recomendando la vacunación contra el virus del papiloma humano (VPH) con Gardasil, a pesar de que sus críticos afirman que puede causar efectos secundarios graves.

En abril, un tribunal federal ordenó a Merck que entregara los datos sobre los efectos adversos de los ensayos clínicos de Gardasil [1], la vacuna contra el virus del papiloma humano diseñada para reducir el riesgo de cáncer de cuello uterino y otros tipos de cáncer. La medida se adoptó después de que los demandantes que alegaban haber sufrido daños a causa de la vacuna se agruparan en un litigio multidistrito, el cual se espera que comience en los próximos dos años.

Aunque esta acción más reciente indica que el tribunal considera que las alegaciones de los demandantes son lo suficientemente serias como para obligar a Merck a revelar datos, los expertos legales afirman que la historia de las demandas se remonta a varios años atrás, con opiniones divisorias por ambas partes.

"La gran pregunta es si un jurado podrá aceptar la teoría de los demandantes a pesar de la falta de rigor científico para respaldar sus acusaciones", dijo a BioSpace Harry Nelson [2], socio fundador de Nelson/Hardiman Healthcare Lawyers, una agencia especializada en atención a la salud. "Si eso ocurre, y los demandantes obtienen una gran victoria en uno o dos de los primeros casos, se forzará un acuerdo".

Historia de Gardasil y demandas relacionadas

Desde 2020, Merck [3] se ha enfrentado a aproximadamente 80 demandas por su vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH). Los demandantes alegan [4] que Gardasil provoca efectos secundarios tan graves como el cáncer y que Merck tergiversó su seguridad y eficacia.

Gardasil está diseñado para prevenir infecciones con ciertas cepas de VPH, que pueden causar cáncer de cuello uterino, células precancerosas y verrugas genitales, según los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) [5]. La FDA aprobó Gardasil por primera vez [6] en 2006 para personas de 9 a 26 años y, en 2018, la agencia amplió la aprobación para personas hasta los 45 años. Alrededor de 125 países [7] han introducido desde entonces las vacunas contra el VPH, ofreciendo acceso a una de cada tres niñas de entre 9 y 14 años en todo el mundo, según UNICEF.

Sin embargo, algunas personas y los organismos que ahora las representan afirman que la vacuna ha provocado reacciones adversas graves (trastornos autoinmunes, insuficiencia ovárica primaria, fatiga crónica), lo que ha llevado a emprender acciones legales contra Merck. También han acusado [8] a Merck de restar importancia a los riesgos asociados a Gardasil y de anteponer las ganancias a la salud pública. Sostienen que se necesita más investigación para comprender plenamente los posibles efectos de la vacuna a largo plazo, especialmente en los jóvenes.

Según los sitios web [9] de los abogados principales, los demandantes afirman que el fabricante de la vacuna Gardasil "no advirtió adecuadamente los posibles efectos secundarios asociados al producto, y que Merck ocultó fraudulentamente las evidencias sobre los riesgos de la vacuna para la salud, al tiempo que tergiversó que Gardasil podía prevenir el cáncer de cuello de útero". En particular, se han presentado demandas contra Merck por cuestiones como omisión de advertencia, defectos de fabricación y negligencia.

Merck ha defendido la seguridad y eficacia [10] de Gardasil, declarando que la vacuna se ha sometido a pruebas rigurosas y se ha demostrado que previene las enfermedades relacionadas con el VPH [11]. La empresa también argumenta que las reacciones adversas notificadas son extremadamente raras, y que los beneficios de la vacuna sobrepasan [12] los posibles riesgos.

"El abrumador conjunto de pruebas científicas —que incluye más de 20 años de investigación y desarrollo— sigue respaldando el perfil de seguridad y eficacia de nuestras vacunas contra el VPH", escribió Bob Josephson, portavoz de Merck, en un correo electrónico enviado a la agencia de noticias, Associated Press (AP), en marzo de 2023. "Nos defenderemos firmemente contra estos casos".

Multitud de casos

El 28 de julio de 2022, 48 casos estaban pendientes, y al menos 100 más se presentarían en tribunales federales de todo el país. Posteriormente, en agosto, el Panel Judicial de Litigios Multidistrito (MDL o Judicial Panel on Multidistrict Litigation) de EE UU [JA9] consolidó [14] muchos de los desafíos legales contra Merck bajo un único juez federal, el juez de distrito de EE UU Robert J. Conrad en el Distrito Oeste de Carolina del Norte, para agilizar el descubrimiento y el proceso previo al juicio.

Los litigios también se están desarrollando en algunos tribunales estatales, incluyendo siete casos en California. Omar Ochoa [15], experto y analista del Panel Judicial de Litigios Multidistrito en Texas, dijo que, en demandas similares, California ha tendido a

tener mejores resultados para los demandantes que en estados más conservadores, ya que las leyes del estado típicamente demócrata favorecen más a los consumidores que a las corporaciones. Aunque se ha pospuesto [16] hasta septiembre de 2024, se espera que estas sentencias avancen antes que las demandas federales consolidadas, y los resultados pueden actuar como un presagio para el Panel Judicial de Litigios Multidistrito, predijo Ochoa.

Mientras tanto, el Panel sigue adelante. En abril de 2023, el juez Conrad ordenó [17] a Merck que entregara a los demandantes toda su base de datos de efectos adversos.

Ochoa dijo que este tipo de solicitud no era inusual.

"Es habitual que las partes implicadas en una demanda soliciten documentos a la otra parte, especialmente documentos que las partes creen que probarán su caso", dijo Ochoa a BioSpace. "En este caso, el demandante solicitó información sobre las notificaciones de efectos adversos de la vacuna contra el VPH. Merck se negó a producirla, por lo que el demandante presentó una moción para obligar, que es esencialmente pedir una orden judicial para obligar a Merck a producir la información".

Nelson estuvo de acuerdo en que la reciente decisión no significa que Merck se encuentre en una posición legal débil. Todo lo contrario, dijo Nelson; la ciencia no respalda a los demandantes.

"Si yo tuviera que decidir sobre este caso, creo que los demandantes lo tendrían difícil, dada la ausencia de estudios creíbles que respalden sus afirmaciones", dijo. "De todos modos, como padre, entiendo que haya dudas respecto a las vacunas porque hay otras alternativas. El VPH representa un riesgo de desarrollar cáncer, pero es relativamente pequeño en comparación con otros riesgos. Además, se puede prevenir. Si las personas no son sexualmente activas, no corren ningún riesgo".

Merck declinó hacer comentarios a BioSpace para este artículo, al igual que los abogados que representan a los demandantes.

Las agencias se alinean a favor de la vacunación con Gardasil

Ninguna agencia reguladora u organización profesional nacional o internacional desaconseja el uso de Gardasil. La Academia Estadounidense de Pediatría [18], la Sociedad Americana contra el Cáncer [19], el Colegio de Obstetras y Ginecólogos [20] y la Organización Mundial de la Salud [21] están de acuerdo con las guías de la FDA que, en 2023, recomiendan que las personas de entre 9 y 45 años reciban la vacuna.

En su ficha técnica [22], los CDC reconocen que las vacunas contra el VPH pueden causar efectos secundarios leves, como desmayos, náuseas y dolor de cabeza. Pero la vacuna no causa problemas de fertilidad ni otros efectos secundarios graves, según la agencia.

"La vacuna se produce a partir de una proteína del virus y no es infecciosa, lo que significa que no puede causar infección por VPH ni cáncer", declaró la agencia en una ficha técnica de 2021 sobre la inoculación [23].

La FDA se negó a hacer comentarios a BioSpace para este artículo, pero un portavoz de los CDC dijo a BioSpace por correo

electrónico que la organización supervisa todas las vacunas por cuestiones de seguridad. Además, la agencia afirmó que más de 15 años de seguimiento y análisis han demostrado que las vacunas contra el VPH son seguras.

"Se han realizado más de 160 estudios en múltiples países para analizar si determinados acontecimientos adversos se pueden relacionar con la vacuna contra el VPH", señaló el portavoz. "Estos estudios han demostrado que las vacunas contra el VPH tienen un perfil de seguridad reconfortante".

El portavoz también subrayó que Gardasil previene eficazmente las infecciones por VPH relacionadas con varios tipos de cáncer, tanto en hombres como en mujeres. Según la ficha técnica de los CDC, las infecciones que causan la mayoría de los cánceres relacionados con el VPH (cervical, vaginal y anal), y las verrugas genitales, también han descendido un 88% entre las mujeres adolescentes. Además, la ficha técnica afirma que menos mujeres están desarrollando lesiones precáncer de cuello uterino desde que Gardasil se aprobó inicialmente en 2006.

"La vacunación contra el VPH puede prevenir más del 90% de los cánceres atribuibles al VPH", afirmó el portavoz de los CDC.

Referencias

- BioSpace. HPV Vaccines Market Analysis and Outlook Report. BioSpace. June 7, 2022. <https://biospace.com/article/hpv-vaccines-market-analysis-and-outlook-report/>
- Harry Nelson: Founding Partner. Nelson Hardiman, Healthcare Lawyers. (n.d.). <https://nelsonhardiman.com/attorney/harry-nelson-2/>
- Articles about Merck & Co. BioSpace. July 14, 2023. <https://www.biospace.com/employer/248338/merck-and-co-/>
- Miller, B. R. V., Jr. Gardasil HPV vaccine lawsuit. Lawsuit Information Center. July 10, 2023. <https://www.lawsuit-information-center.com/gardasil-hpv-vaccine-lawsuit.html>
- HPV vaccination: What everyone should know. CDC. (n.d.). <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/hpv/public/index.html#:~:text=All%20three%20HPV%20vaccines%20protect,%2C%2052%2C%20and%2058>
- FDA approves expanded use of Gardasil 9 to include individuals 27 through 45 years old. U.S. Food And Drug Administration. October 5, 2018 <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-expanded-use-gardasil-9-include-individuals-27-through-45-years-old>
- Closing the gap: UNICEF bolsters country efforts to increase HPV vaccination. UNICEF. April 28, 2023. <https://www.unicef.org/supply/stories/closing-gap-unicef-bolsters-country-efforts-increase-hpv-vaccination#:~:text=For%20HPV%20vaccination%2C%20the%20results,girls%20aged%209%2D14%20worldwide.>
- Jackson, I., & Jackson, I. Attorneys in Gardasil MDL Appointed To Leadership Positions for Pretrial Proceedings in HPV Vaccine Lawsuits. October 27, 2022. About Lawsuits <https://www.aboutlawsuits.com/gardasil-attorneys-leadership-positions-hpv-vaccine-lawsuits/>
- The Lanier Law Firm. *Gardasil HPV vaccine lawsuit*. July 17, 2023. <https://www.lanierlawfirm.com/gardasil-vaccine-lawsuit/>
- Merck Statement on GARDASIL®. March 8, 2021. <https://www.merck.com/news/merck-statement-on-gardasil/>
- HPV vaccine safety and effectiveness data. Centers for Disease Control and Prevention. November 1, 2021. <https://www.cdc.gov/hpv/hcp/vaccine-safety-data.html>
- Reductions in Certain Types of HPV-Related Cervical and Non-Cervical Diseases in Women and Men Observed with Real-World Use of Merck's GARDASIL® in Systematic Literature Review of 138 Studies. Merck. July 17, 2023.

- <https://www.merck.com/news/reductions-in-certain-types-of-hpv-related-cervical-and-non-cervical-diseases-in-women-and-men-observed-with-real-world-use-of-mercks-gardasil-in-systematic-literature-review-of-138-studies/>
13. False claims circulate about HPV vaccine amid Gardasil lawsuits. AP News. March 7, 2023. <https://apnews.com/article/fact-check-hpv-vaccine-gardasil-merck-fda-cdc-626767403401>
 14. Goldman, B. H. A. & Judicial Panel Consolidates Gardasil Vaccine Lawsuits in Multidistrict Litigation (MDL). PR Newswire. August 4, 2022. <https://www.prnewswire.com/news-releases/judicial-panel-consolidates-gardasil-vaccine-lawsuits-in-multidistrict-litigation-mdl-301600558.html>
 15. Texas Civil Litigation & Trial Attorney. Omar Ochoa Law Firm. (n.d.). <https://www.omarchoalaw.com/>
 16. Gardasil Lawsuit. Miller & Zois, Attorneys at Law. (n.d.). <https://www.millerandzois.com/products-liability/gardasil/>
 17. Jackson, I., & Jackson, I. Merck Ordered To Produce Entire Gardasil Adverse Event Database in Lawsuits Over HPV Vaccine Side Effects. About Lawsuits. April 11, 2023. <https://www.aboutlawsuits.com/gardasil-adverse-event-database-order/>
 18. O'Leary, S. T. Why the American Academy of Pediatrics recommends initiating HPV vaccine at age 9. Taylor & Francis Online, 18(6). 2022. <https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2146434>
 19. Our HPV vaccination initiatives. American Cancer Society. (n.d.). <https://www.cancer.org/health-care-professionals/hpv-vaccination-information-for-health-professionals/our-hpv-vaccination-initiatives.html>
 20. Human papillomavirus vaccination. ACOG. August, 2020. <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2020/08/human-papillomavirus-vaccination>
 21. Human papillomavirus vaccines (HPV). World Health Organization. (n.d.). [https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/diseases/human-papillomavirus-vaccines-\(HPV\)](https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/diseases/human-papillomavirus-vaccines-(HPV))
 22. Vaccine Information Statement | HPV | VIS | CDC. (n.d.). <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/vis-statements/hpv.html>
 23. Vaccine Information Statement | HPV | VIS | CDC. (n.d.-b). <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/vis-statements/hpv.html>

¿Qué significa el triángulo negro invertido en el prospecto de un medicamento? ¿Es seguro?

Rafa Sardiña

La Nueva España, 13 de abril de 23

<https://www.lne.es/salud/guia/2023/04/13/significa-triangulo-negro-invertido-prospecto-medicamento-85951764.html>

Desde el 1 de septiembre de 2013 hay determinados medicamentos que incluyen en su prospecto y en su ficha técnica un triángulo negro invertido

Todos los **prospectos** que acompañan a los medicamentos son exactamente iguales.

Tienen los mismos apartados para facilitar la búsqueda de la información a los usuarios: composición, indicaciones, posología (dosis indicadas), contraindicaciones, precauciones, efectos secundarios e interacciones.

Cuando un fármaco sale al mercado, previamente han sido estudiados sus beneficios y riesgos según los resultados de los ensayos clínicos, por lo que han debido demostrar que tiene más beneficios que perjuicios.

Sin embargo, desde el 1 de septiembre de 2013, hay determinados medicamentos que incluyen en su prospecto y en su ficha técnica un triángulo negro invertido. Pero hay que tener en cuenta que no aparece ni en el envase exterior ni en el etiquetado interior.

Triángulo negro: seguimiento más intensivo

Según explican desde la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), este distintivo se utiliza en todos prospectos de los medicamentos que se comercializan en todos los países de la Unión Europea para “identificar que están sujetos a seguimiento aún más intensivo que los demás fármacos”.

- “Generalmente, ello se debe a que se dispone de menos información sobre estos medicamentos que sobre otros, por ejemplo porque se trata de un medicamento comercializado recientemente o porque la información de la que se dispone sobre su uso a largo plazo es limitada”.

Pero ¿esto indica que es menos seguro? Desde la AEMPS aclaran que no, no significa que el fármaco ponga en riesgo la vida de los usuarios.

Por tanto, en los prospectos de los siguientes fármacos siempre estarán señalizados con un triángulo negro:

- Si contiene un nuevo principio activo que ha sido autorizado por primera vez en la Unión Europea después del 1 de enero de 2011.
- Si son medicamentos biológicos, como vacunas o fármacos derivados de plasma, y que han sido autorizados posteriormente al 1 de enero de 2011.
- Con autorización de comercialización condicional, que quiere decir que la compañía farmacéutica debe aportar más datos, o por circunstancias excepcionales.
- O porque se debe aportar más información sobre el uso a largo plazo o sobre un efecto adverso observado durante los ensayos clínicos.

¿Por qué se debe realizar un seguimiento adicional?

Aunque en los ensayos clínicos se han estudiado los beneficios y riesgos de los medicamentos, sí es cierto que se han analizado en un grupo muy pequeño de voluntarios.

No obstante, en la vida real será utilizado por un número más amplio de usuarios y, sobre todo, más diverso y que pueden sufrir otras enfermedades, lo que puede derivar en otros efectos secundarios que antes no han sido notificados.

Así, con este distintivo, se pretende que los pacientes informen a las autoridades sanitarias de cualquier efecto adverso (también con fármacos que no cuenten con triángulos negros invertidos). Se puede hacer utilizando el sistema de notificación vigente en

nuestro país, como al médico de cabecera, farmacéutico o enfermera.

Con esto, se ayuda a los profesionales a evaluar si los beneficios de un determinado medicamento se mantienen superiores a sus riesgos.

- “El triángulo de color negro facilita la rápida identificación de los sujetos a seguimiento adicional. Se recomienda encarecidamente a los pacientes y profesionales sanitarios que notifiquen cualquier sospecha de efectos adversos con medicamentos que lleven el triángulo negro, de modo que cualquier información nueva pueda ser analizada eficientemente”.

Avances en el uso de datos de la práctica clínica para la toma de decisiones regulatorias

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (3)

Tags: evidencia de la práctica clínica, real world data, real world evidence, DARWIN, EMA, datos de la práctica clínica para usos regulatorios

Según Regulatory News [1], el 28 de junio, en una mesa redonda que tuvo lugar durante la reunión anual mundial de la Asociación de Información sobre Medicamentos (DIA) en la que participaron funcionarios de la FDA, la EMA y Health Canada se dijo que las agencias reguladoras han hecho avances significativos en utilizar datos de la práctica clínica (Real World Data) para entender mejor la seguridad de los medicamentos y tomar decisiones. Al menos una empresa, Amgen, ha utilizado estas bases de datos.

La toma de decisiones reguladoras utilizando datos de la práctica clínica ha avanzado en todas las jurisdicciones, incluyendo EE UU, Europa y Japón. La EMA planea ampliar la red Red de Análisis de Datos y Preguntas en la Práctica Clínica (Data Analysis and Real World Interrogation Network o DARWIN EU).

El objetivo de DARWIN EU es facilitar a la EMA, la Comisión Europea y las autoridades nacionales competentes de los 27 Estados miembros el acceso a la información que surge de analizar las bases de datos sobre los servicios de salud. La EMA recomendó la creación de DARWIN EU en enero de 2020.

Actualmente, ocho países suministran datos a DARWIN EU (Reino Unido, Bélgica, Francia, España, Finlandia, Estonia,

Países Bajos y Alemania). Se está tratando de ampliar la red y se espera que a partir de 2025 se publiquen 150 estudios utilizando los datos de la red DARWIN.

Health Canada, lanzó un nuevo programa de evaluación de fármacos posterior a la comercialización el otoño pasado para mejorar la recopilación de datos de la práctica clínica. La Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías (CADTH) dirige el nuevo programa evidencia de la práctica clínica (Real World Evidence), que sustituyó a la antigua Red de Seguridad y Eficacia de los Medicamentos (DSEN). Desde 2009, Health Canada ha completado más de 100 consultas utilizando los datos de la práctica clínica de estas agencias, incluyendo estudios sobre la incidencia de hemorragia gastrointestinal o intracerebral tras nuevos usos de anticoagulantes orales en pacientes con fibrilación auricular; así como la aparición de rabdomiólisis e insuficiencia renal aguda tras el nuevo uso de estatinas.

La FDA quiere mejorar ARIA y subsanar las deficiencias de sus métodos de fenotipado para los estudios de poscomercialización.

Fuente original

1. Eglavitch JS. Expert: ‘Significant advances’ made in RWD use thanks to new regulatory initiatives. Regulatory News, 5 de julio de 2023 <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2023/7/expert-%E2%80%98significant-advances%E2%80%99-made-in-rwd-use-than>