

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 28, número 3, agosto 2025



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.
Natalia Castrillón, Colombia

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 Skydale Dr, El Paso Tx 79912. Teléfono: (202) 9999079 ISSN 2833-1281 DOI <https://doi.org/10.5281/zenodo.16972595>

Novedades sobre la Covid

Vacunas ARN mensajero. Miocarditis asociada a las vacunas de ARN mensajero (continuación) Rev Prescrire 2025; 34 (270): 131-133	1
La FDA aprueba la advertencia actualizada sobre miocarditis y pericarditis tras recibir las vacunas de ARNm contra la covid-19 FDA, 25 de junio de 2025	3
Análisis del sistema de vigilancia de los ESAVI por vacunas contra la covid-19 en Colombia, 2021-2023 W Saza-Londoño, D Pinzón-Fajardo, M Urrea-Duque, E Pinzón-Niño et al.	4

Solicitudes y Retiros del Mercado

Metamizol. Se inicia la revisión del analgésico metamizol Agencia Europea de Medicamentos, 14 de junio de 2025.	5
Terapias antineoplásicas. ANMAT dispuso la inhibición para la producción de 93 productos del Laboratorio Eczane Pharma Administración Nacional de Medicamentos y Tecnología Médica (ANMAT), 29 de mayo de 2025	5
Tianeptina. La FDA advierte a los consumidores que no compren ni usen productos con tianeptina por riesgos graves para la salud FDA, 19 de junio de 2025.	6
Vacuna Ixchiq. Suspensión temporal de la vacuna contra la chikunguña en adultos mayores Salud y Fármacos	7
Bebida afrodisíaca. La AEMPS retira el producto Nectar del Amor por contener sildenafil Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), 18 de junio de 2025	8
Yovis Kids. Alerta por posible reacción adversa por complemento alimenticio procedente de Italia (Ref. ES2025/204) Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición	8

Solicitudes y Cambios al Etiquetado/Ficha Técnica

Anfetamina y metilfenidato. La FDA exige ampliar la etiqueta para incluir el riesgo de pérdida de peso en pacientes menores de 6 años que toman estimulantes de liberación prolongada para el TDAH FDA Safety Communication, 30 de junio de 2025	9
Antagonistas del receptor de angiotensina II: riesgo de angioedema intestinal Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID)	11
Antihistamínicos. Cetirizina o levocetirizina: La FDA advierte sobre el riesgo de picazón intensa tras la interrupción del uso prolongado de medicamentos para la alergia FDA Safety Communication, 16 de mayo de 2025	12
Clozapina. Eliminación de la estrategia de evaluación y mitigación de riesgos para la clozapina, un antipsicótico que reduce el recuento de glóbulos blancos Worst Pills, Best Pills, mayo de 2025	13
Inhibidores de testosterona. Conclusión de la revisión de medicamentos que contienen finasterida y dutasterida EMA, PRAC Meeting Highlights, mayo de 2025	14
Inmunoterapia. La FDA elimina las estrategias de evaluación y mitigación de riesgos (REMS) para las inmunoterapias de células T con receptores de antígeno quimérico autólogo (CAR-T) Comunicación de Seguridad de la FDA, 26 de Junio 2025	15
Inmunoterapia. Farmacovigilancia Post comercialización: el giro regulatorio en inmunoterapia para el cáncer gástrico Salud y Fármacos	16

Reacciones Adversas

Hepatotoxicidad. Daño hepático inducido por medicamentos M. Arrieche, D. Bentancor, S. Cabral.	19
Hiperglucemia. Fármacos que pueden elevar los niveles de glucosa en sangre <i>Worst Pills, Best Pills</i> . Junio de 2025	19
Acetazolamida: edema pulmonar agudo (<i>Acetazolamide: acute pulmonary oedema</i>) <i>Rev Prescrire</i> 2025; 34 (270): 134	21
Agonistas de GLP-1. Aumentan casos de pancreatitis aguda en pacientes bajo tratamiento con Mounjaro, Ozempic y Wegovy Salud y Fármacos	22
Agonistas de GLP-1. Riesgo de embarazo en mujeres bajo tratamiento con agonistas GLP-1 Salud y Fármacos	22
Agonistas de GLP-1: depresión, pensamientos o comportamientos suicidas (continuación) <i>Prescrire International</i> 2025; 34 (271): 158-161	23
Antidepresivos: mayor incidencia de síntomas de abstinencia con la <i>venlafaxina</i> <i>Rev Prescrire</i> 2025; 34 (270): 135	27
Antidepresivos ISRS y venlafaxina: aumento del riesgo de lesiones <i>Prescrire International</i> 2025; 34 (269): 105-106	28
Benznidazol y nifurtimox. Terapia antitripanosómica para la enfermedad de Chagas: experiencia de un solo centro con las reacciones adversas a medicamentos y las estrategias para mejorar la conclusión del tratamiento K Reifler, A Wheelock, SM Hall, M Dauphinais, S Roytburd, M Maiullari, A Salazar, A Maldonado, HM West, JR Köhler et al.	30
Bifosfonatos. Análisis de desproporcionalidad de arritmia cardíaca asociada a bifosfonatos basado en la base de datos FAERS F Wang, G Xu, Q Wang, X Wu.	31
Elevidys. Muertes por insuficiencia hepática aguda entre pacientes con Distrofia Muscular de Duchenne bajo terapia génica Salud y Fármacos	31
Finasterida. La FDA alerta a los proveedores de atención médica, fabricantes y consumidores sobre los posibles riesgos asociados con los productos tópicos de <i>finasterida</i> preparados en las farmacias <i>Comunicación de Seguridad de la FDA</i> – 30 de junio de 2025	32
Floroglucinol: evaluación escasa y riesgos notables, sobre todo cuando lo usan mujeres jóvenes <i>Rev Prescrire</i> , 2025; 34 (270): 127-129	33
Inhibidores de la bomba de protones: hiponatremia, sobre todo al inicio del tratamiento <i>Prescrire International</i> 2025; 34 (269): 108	36
Prescripción excesiva de IBP: aumento de la morbimortalidad <i>Prescrire International</i> 2025; 34 (271): 164	36
Inhibidores de puntos de Control Inmunitario (ICI). Inhibidores de puntos de control inmunitario como inductores independientes y sinérgicos del síndrome de Stevens-Johnson/ Necrólisis Epidérmica Tóxica (SJS/TEN): un análisis basado en FAERS E Mukherjee, D Park, M Krantz, C Stone, M Martin-Pozo, E Phillips.	37
Inhibidores de Tirosina Kinasa. Exploración de la ototoxicidad asociada a <i>capmatinib</i>: análisis a partir de la base de datos de eventos adversos de la FDA (FAERS) Y Lin, S Xu, M Deng, Y Cao, J Ding, T Lin	38
Inhibidores del VEGF: disección aórtica <i>Prescrire International</i> 2025; 34 (269): 109	38
Pralsetinib: infecciones graves, incluso sin neutropenia <i>Rev Prescrire</i> 2025; 34 (270): 133	39

Semaglutida. El PRAC concluye que la afección ocular NAION es un efecto secundario muy raro de los medicamentos que contienen <i>semaglutida</i> Ozempic, Rybelsus y Wegovy <i>Agencia Europea de Medicamentos (EMA)</i> , 13 de junio de 2025.	39
Terapias génicas. Reflexiones alrededor de las muertes relacionadas con terapias génicas para la Distrofia Muscular Castrillón-Valencia N	40
Tirzepatida para la insuficiencia cardíaca en adultos con obesidad <i>Prescrire International</i> 2025; 34 (271): 156-157	42
Valaciclovir: más casos de lesión renal aguda con neurotoxicidad <i>Prescrire International</i> 2025; 34 (271): 165	44
Nicotinamida. Las dosis altas del suplemento de vitamina B3 <i>nicotinamida</i> para el glaucoma, pueden causar daño hepático <i>Worst Pills, Best Pills</i> . Mayo de 2025.	45

Interacciones

Inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina y estatinas: evaluación del riesgo potencial de rabdomiólisis debido a la interacción farmacológica <i>Portal de Medicamentos y Productos de Salud, Health Canada</i>	46
Nalmefeno + opioides: síntomas de abstinencia graves <i>Rev Prescrire</i> 2025; 34 (270): 134	48
Nitratos + sildenafil, tadalafil o vardenafil: riesgo de muerte cardiovascular <i>Prescrire International</i> 2025; 34 (269): 107	48

Precauciones

Agonistas del receptor GLP-1. Agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón y riesgo de degeneración macular neovascular relacionada con la edad R Shor, A Mihalache, A Noori, R Shor, R Kohly, M Popovic, R Muni.	49
Agonistas GLP-1. Uso inapropiado de ArGLP-1: implicaciones clínicas, éticas y de farmacovigilancia S Echeverry-Guerrero, S González-Vélez, AS Arévalo-Lara, JC Calvache-Orozco, AM Pérez-Acosta, et al.	50
Ansiolíticos, antidepresivos, hipnóticos y sedantes. Uso de medicamentos comunes en psiquiatría y riesgo y pronóstico de la Esclerosis Lateral Amiotrófica C Chourpiliades, A Lovik, C Ingre.	51
Fezolinetant (Veoza): riesgo de lesión hepática; nuevas recomendaciones para minimizar el riesgo Portal MHRA, Gobierno del Reino Unido	52
Gabapentina. Riesgo de demencia tras la prescripción de gabapentina a pacientes con lumbalgia crónica N Eghrari, I Jazji, B Yavari, GM Van Acker, Ch Kim.	53
Gabapentinoides y riesgo de exacerbación grave en la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica: un estudio de cohorte de base poblacional A Rahman, S Dell'Aniello, E Moodie, M Durand, J Coulombe, J Boivin, S Suissa, P Ernst, C Renoux.	53
Inhibidores de JAK. Aumento del riesgo de cáncer en pacientes tratados con JAKi comparado con bDMARD Salud y Fármacos	54
Opioides de acción prolongada. FDA cuestiona riesgos y eficacia de opioides de acción prolongada Salud y Fármacos	54
Peróxido de benzoilo: formación de benceno tras la exposición al calor <i>Prescrire International</i> 2025; 34 (271): 164	55
Suplementos de calcio: riesgos cardiovasculares (continuación) <i>Prescrire International</i> 2025; 34 (271): 162-163	56

Tofacitinib. Aumento de peso y de niveles de colesterol en pacientes con Artritis Reumatoide tratados con tofacitinib	
Salud y Fármacos	58
Paro cardíaco inducido por fármacos: un estudio de farmacovigilancia de 2004 a 2024 basado en la base de datos FAERS	
G Ren, P Huang, J Sang, J Liu, Z Yan, X Ma	59
Genética revolucionaria, riesgos emergentes: avances y dilemas en la era de las terapias génicas	
Salud y fármacos	59

Otros temas relacionados con la farmacovigilancia

Razones para excluir los eventos adversos en los análisis de costo-efectividad de las vacunas: una encuesta entre autores	
J Luyten, AJ Van Hoek.	60
Tuberculosis. Las reacciones adversas a medicamentos, en particular trastornos hepáticos, ocasionan interrupciones prolongadas del tratamiento antituberculoso: un estudio de cohorte retrospectivo	
Eleanor Dixon, Evita Biraua, Edvards Brencsēns, et al	61
Una evaluación del portafolio de ensayos clínicos de selinexor: estudio transversal	
A Elfar, A Tran, J Case, C Wayant, G Hughes, R McIntire, B Gardner, C Ladd, A Peña, J Tuia, A Haslam, V Prasad et al.	61
Alerta de Producto Médico N.º 3/2025: Inyección falsificada de IMFINZI (<i>durvalumab</i>) 500 mg/10 ml	
<i>Organización Mundial de la Salud</i> , 14 de mayo de 2025	62
Alerta sanitaria de medicamentos. Falsificación y comercialización ilegal de Gardasil 9	
<i>Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS)</i> , 4 de junio de 2025	63
ANMAT informa sobre recupero de lotes de "Fentanilo HLB/Citrato de fentanilo"	
<i>Administración Nacional de Medicamentos y Tecnología Médica (ANMAT)</i> , 29 de mayo de 2025	64
Oncología. Anticancerígenos de baja calidad en centros de atención clínica y farmacias privadas del África subsahariana: una investigación farmacéutica sistemática	
M Wilfinger, J Doohan, E Okorigwe, A Ashenef, M Lieberman et al	64
Oncología. Medicamentos de baja calidad para el cáncer: una amenaza a la salud pública Global	
Salud y Fármacos	66
Pharmaton Complex. Comercialización ilegal de Pharmaton Complex representa riesgo grave para la salud	
<i>Portal Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA)</i> , 4 de julio del 2025.	68
Suplementos herbales. Estimación de la exposición de los adultos estadounidenses a 6 productos botánicos potencialmente hepatotóxicos	
A Linkhitsu, V Chen, R Fontana.	69
Suplementos dietarios. Productos fraudulentos Sugar Control y Meta Fit podrían afectar órganos vitales y provocar efectos adversos severos	
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA)	70
Enlaces a otros Boletines de Farmacovigilancia en español	
Salud y Fármacos	70

Novedades sobre la Covid

Vacunas ARN mensajero. **Miocarditis asociada a las vacunas de ARN mensajero** (continuación)
(*Myocarditis linked to messenger RNA covid-19 vaccines (continued)*)

Rev Prescrire 2025; 34 (270): 131-133

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (3)

Tags: vacunas anticovid de ARN mensajero, miocarditis y vacunas ARNm, miocarditis posterior a vacunación anticovid ARN mensajero en varones jóvenes

- Las vacunas anticovidicas de ARN mensajero se asocian a un riesgo muy raro de miocarditis. Por lo general, este efecto adverso ocurre durante los 14 días después de recibir la segunda dosis de vacuna y afecta principalmente a adolescentes y varones menores de 30 años.
- Un estudio de cohorte que utilizó datos del sistema de seguro médico de Francia (SNDS), del sistema de información sobre vacunas contra la covid-19 (VAC-SI) y del sistema de información sobre los ensayos para la covid-19 (SI-DEP) identificó a 4.635 pacientes hospitalizados por miocarditis. A los 18 meses, las miocarditis asociadas a una vacuna anticovidica de ARN mensajero (558 pacientes) tuvieron desenlaces más favorables que las miocarditis provocadas por otras causas: hubo menos reingresos hospitalarios por miopericarditis, menos hospitalizaciones por otros episodios cardiovasculares y menos muertes.
- Un estudio que utilizó una base de datos de salud de EE UU incluyó a 519 pacientes, de entre 12 y 29 años, que habían presentado miocarditis asociada a una vacuna anticovidica de ARN mensajero y a quienes se había dado seguimiento durante al menos tres meses desde la aparición de los síntomas. Se consideró que la mayoría se había recuperado, pero algunos siguieron padeciendo síntomas inespecíficos, a saber: dolor o molestias torácicas, fatiga, disnea o palpitaciones.
- En general, los resultados de otros estudios, en menos pacientes, concuerdan con los datos mencionados arriba.

Desde el comienzo de la pandemia, en la Unión Europea se autorizaron varias vacunas anticovidicas de ARN mensajero (ARNm): las primeras fueron *tozinamerán* (Comirnaty) y *elasomerán* (Spikevax). Estas vacunas conllevan un riesgo de miocarditis, con una incidencia estimada en menos de 1/10.000 con *tozinamerán* y entre 1/10.000 y 2/10.000 con *elasomerán* [1,2].

Este efecto adverso ocurre predominantemente en adolescentes y hombres menores de 30 años, una población que, por lo general, tiene un riesgo menor de padecer la covid-19 grave. Según los datos disponibles a mediados de 2022, la miocarditis se suele presentar entre 3 y 14 días después de la segunda dosis de la vacuna, y en la mitad de los casos se resuelve entre 2 y 4 semanas después [1-4].

A comienzos de septiembre de 2024 se publicaron los resultados de un estudio de cohorte francés grande sobre el desenlace a los 18 meses de los casos de miocarditis asociada al *tozinamerán* o el *elasomerán*. Este estudio usó varias fuentes de datos: la base de datos del seguro médico obligatorio francés (SNDS) que

incluye los datos de hospitalización (incluyendo el diagnóstico) de la base de datos nacional de altas hospitalarias (PMSI); el sistema nacional de información sobre la vacunación contra la covid-19 (VAC-SI); y el sistema nacional de información sobre las pruebas clínicas relacionadas con la covid-19 (SI-DEP) [5,6].

Este artículo resume los datos principales que identificamos en nuestra búsqueda bibliográfica, realizada a principios de 2025, sobre el pronóstico de la miocarditis asociada a las vacunas de ARNm contra la covid-19.

Un estudio de cohorte francés con 558 pacientes con miocarditis asociada a una vacuna ARNm contra la covid-19. Este estudio identificó a 4.635 pacientes de entre 12 y 49 años que fueron hospitalizados por miocarditis entre diciembre de 2020 y junio de 2022: 558 pacientes habían presentado miocarditis durante los siete días después de recibir una vacuna de ARNm (*tozinamerán* o *elasomerán*), y 298 pacientes padecieron miocarditis pos-covid-19 [5,6].

Los autores estudiaron los siguientes desenlaces durante los 18 meses posteriores a la hospitalización por miocarditis: reingresos hospitalarios por miopericarditis, hospitalización por un episodio cardiovascular diferente, hospitalización por todas las causas, mortalidad por todas las causas y un resultado compuesto que se correspondiera con cualquiera de estos eventos.

La mayoría de los casos de miocarditis asociados a una vacuna ARNm contra la covid-19 (376 de los 558 pacientes) ocurrieron después de la segunda dosis. Un paciente, mientras estaba hospitalizado por miocarditis, recibió asistencia circulatoria en forma de oxigenación por membrana extracorpórea [5,6].

Desenlaces más favorables a los 18 meses que con otros tipos de miocarditis. Los pacientes con miocarditis asociada a una vacuna ARNm contra la covid-19 fueron con más frecuencia varones jóvenes sanos y, en particular, era menos probable que tuvieran antecedentes de enfermedades cardiovasculares o de diabetes que los pacientes con miocarditis provocada por otras causas. Durante el período de seguimiento de 18 meses, 18 (3,2%) de los 558 pacientes con miocarditis asociada a una vacuna ARNm reingresaron al hospital por miopericarditis, versus 12 pacientes (4%) en el grupo con miocarditis asociada a la covid-19, versus 220 pacientes (5,8%) en el grupo con otro tipo de miocarditis; 15 pacientes (2,7%) versus 22 (7,4%) versus 277 (7,3%) reingresaron al hospital por otro episodio cardiovascular; y 1 paciente (0,2%) versus 4 (1,3%) versus 49 (1,3%) murieron.

Después de tomar en cuenta diferentes factores de confusión, la incidencia de las complicaciones (reingresos hospitalarios por miopericarditis, hospitalización por otro episodio cardiovascular o muerte) fue más baja en los pacientes con miocarditis posvacunación que en los pacientes con miocarditis provocada

por otra causa, con un cociente de riesgo (HR) de 0,6 (intervalo de confianza del 95% [IC95]: 0,4-0,9).

Estos datos concuerdan con los resultados de un estudio previo ejecutado en Dinamarca, Finlandia, Noruega y Suecia, que incluyó a 530 pacientes con miocarditis asociada a una vacuna ARNm contra la covid-19, 109 pacientes con miocarditis asociada a la covid-19 y 6.653 pacientes con miocarditis provocada por otras causas [7].

Síntomas residuales en aproximadamente una quinta parte de los pacientes tras tres meses de seguimiento. Un equipo de EE UU se centró, en particular, en los desenlaces de la miocarditis asociada a una vacuna ARNm contra la covid-19 en adolescentes y adultos jóvenes, al menos tres meses después de la aparición de los síntomas [8]. El estudio identificó a 836 pacientes de entre 12 y 29 años con miocarditis asociada a una vacuna ARNm contra la covid-19 que se habían registrado en el Sistema para Reportar Eventos Adversos a las Vacunas de EE UU (VAERS, por sus siglas en inglés) entre el 2 de enero y el 5 de noviembre de 2021 [8].

Se recopilaron datos adicionales de 519 de estos pacientes (62% de la muestra), de los cuales 508 habían sido hospitalizados. Estos datos se recabaron mediante una encuesta telefónica, ya sea directamente de los pacientes (126 pacientes), de los profesionales de la salud (162 pacientes) o de ambos (231 pacientes). Los profesionales de la salud proporcionaron información sobre la atención que recibieron 393 pacientes [8].

Se dispuso de datos de pruebas cardíacas de seguimiento para aproximadamente 200 de los 320 pacientes que se consideró que se habían recuperado por completo o que probablemente se habían recuperado, de 44 de los 65 pacientes que se consideró que no se habían recuperado, y de 3 de los 8 pacientes de quienes se desconocía el estado de recuperación. Las pruebas cardíacas que se realizaron fueron las siguientes: electrocardiograma (ECG), ecocardiograma, resonancia magnética cardíaca (RM), niveles de troponina en sangre, pruebas de esfuerzo y monitoreo ambulatorio de la frecuencia cardíaca [8].

Tras un período de seguimiento de al menos tres meses, entre los 393 pacientes de quienes los profesionales de la salud habían proporcionado información sobre la atención que recibieron, se consideró que 261 pacientes se habían recuperado; 59 pacientes probablemente se habían recuperado (en espera de conocer información adicional); 61 pacientes no se habían recuperado completamente; y 4 pacientes tenían el mismo estado cardíaco que al recibir el diagnóstico inicial de miocarditis.

Ningún paciente murió durante el seguimiento. De estos 393 pacientes, 104 recibieron una prescripción de medicamentos para la miocarditis durante la última consulta. Después de tres meses, un profesional de la salud seguía recomendando restricciones a la actividad física a 91 de los 320 pacientes que se consideró que se habían recuperado o que probablemente se habían recuperado [8].

En el estudio francés descrito arriba, sin importar el tipo de miocarditis, aproximadamente un 75% de los pacientes recibió medicación cardiovascular (un betabloqueante o un medicamento que actúa sobre el sistema renina angiotensina) durante los tres

meses posteriores al alta hospitalaria. La proporción de pacientes que recibieron tales tratamientos entre 12 y 18 meses después del alta fue de 12,0% para los pacientes con miocarditis asociada a una vacuna ARNm contra la covid-19, versus 24,4% para aquellos con miocarditis asociada a la covid-19, versus 17,8% para los demás pacientes con miocarditis [5].

Anomalías en las pruebas cardíacas, que persistían tres meses después. Los resultados de los exámenes cardíacos en el estudio de EE UU son difíciles de interpretar porque no se dispuso de los resultados de todas las pruebas para cada paciente. Durante el período de seguimiento, en la mayoría de los pacientes las mejoras observadas correspondían a biomarcadores (niveles de troponina en sangre), resultados de imágenes (ecocardiogramas, RM cardíacas), pruebas de esfuerzo y monitoreo ECG y de la frecuencia cardíaca. Tras al menos tres meses de seguimiento, 20 (13%) de los 151 pacientes a quienes se hizo una RM cardíaca de seguimiento aún presentaban señales de miocarditis activa en las imágenes, y 14 pacientes aún presentaban anomalías en el ECG [8].

Impacto negativo en la calidad de vida tres meses después de la aparición de los síntomas. La encuesta telefónica realizada por el equipo de EE UU a 357 pacientes (o sus padres o guardianes) durante los tres meses posteriores a la aparición de los síntomas de miocarditis se centró en particular en: la calidad de vida; la necesidad de medicación para la miocarditis; la presencia de síntomas durante las dos semanas previas a la fecha de la encuesta; y la hospitalización y los días de escuela o de trabajo perdidos durante las dos semanas previas [8].

De los 357 pacientes que respondieron a la encuesta telefónica, 6 (2%) reportaron que habían reingresado al hospital por este problema, de los cuales 3 fueron reingresados por un efecto adverso asociado a un tratamiento para la miocarditis [8].

De los 357 pacientes, 178 reportaron que dos semanas antes de la fecha de la encuesta aún tenían al menos un síntoma que se podría esperar con la miocarditis, a saber: dolor o molestia torácica, fatiga, disnea o palpitaciones. Se consideró que algunos de estos pacientes se habían recuperado por completo. De los 267 pacientes que asistían a clases o que tenían empleos pagados, 43 (16%) reportaron que habían perdido días de clase o de trabajo durante las dos semanas previas a la encuesta telefónica. De estos 43, 15 (35%) reportaron que tal ausencia se debió a la miocarditis [8].

En algunos casos, síntomas cardíacos persistentes.

Identificamos otros ocho estudios sobre los desenlaces de la miocarditis asociada a la vacuna de ARNm contra la covid-19 en adolescentes y adultos jóvenes, en total se dio seguimiento a aproximadamente 500 pacientes durante aproximadamente 50 días a 1 año [9-16]. Al final de los períodos de seguimiento, 125 pacientes tenían síntomas como dolor o molestia torácica, palpitaciones, fatiga o disnea. Se observaron resultados anómalos en las pruebas cardíacas en frecuencias generalmente similares a las reportadas en el estudio de EE UU (a) [9-16]. Los desenlaces a largo plazo y las posibles consecuencias clínicas de estas anomalías son inciertos [15].

En la práctica, en adolescentes y adultos jóvenes, la miocarditis es un efecto adverso muy raro de las vacunas de ARNm contra la

covid-19. A los tres meses, la mayoría de los pacientes no presenta signos clínicos notables. Sin embargo, algunos pacientes que se consideró que se habían recuperado seguían padeciendo síntomas inespecíficos, como dolor o molestia torácica, fatiga, disnea o palpitaciones. En casos muy raros, no hay una mejora, y algunos siguen presentando señales de miocarditis activa en las pruebas cardíacas. De 12 a 18 meses después de la hospitalización, el 12% de los pacientes sigue tomando medicación cardiovascular.

Estos descubrimientos se pueden compartir con los pacientes, para informarles sobre las consecuencias de este efecto adverso de las vacunas de ARNm contra la covid-19.

Revisión producida de manera colectiva por el equipo editorial de Prescrire: sin conflictos de interés

a- Excepto un estudio, en el que las anomalías en las RM cardíacas seguían presentes en la mayoría de los pacientes tras una mediana de seguimiento de 159 días (ref.16). Sin embargo, no se ha determinado el valor pronóstico de estos resultados anómalos para predecir la persistencia de trastornos clínicos (ref.5).

Revisión de la literatura hasta el 17 de octubre de 2024

1. EMA “SmPC - Comirnaty” 26 September 2024.
2. European Commission “SmPC - Spikevax” 10 September 2024.
3. Prescrire Editorial Staff “Messenger RNA covid-19 vaccines: a review of their adverse effects as of mid-2022” *Prescrire Int* 2022; **31** (242): 270-274.
4. Prescrire Editorial Staff “Update on myocarditis linked to the covid-19 messenger RNA vaccines tozinameran (Comirnaty) and elasomeran (Spikevax)” *Prescrire Int* 2022; **31** (234): 44-45.
5. Semenzato L et al. “Pronostic à 18 mois des cas de myocardiite attribués à la vaccination ARNm contre la COVID-19, à l’infection par le SARS-CoV-2, ou à d’autres étiologies. Rapport” *Epi-Phare* 26 August 2024: 48 pages.

6. Semenzato L et al. “Long-term prognosis of patients with myocarditis attributed to COVID-19 mRNA vaccination, SARS-CoV-2 infection, or conventional etiologies” *JAMA* 2024; online: 11 pages.
7. Husby A et al. “Clinical outcomes of myocarditis after SARS-CoV-2 mRNA vaccination in four Nordic countries: population based cohort study” *BMJ* 2023; online: 25 pages.
8. Kracalik I et al. “Outcomes at least 90 days since onset of myocarditis after mRNA COVID-19 vaccination in adolescents and young adults in the USA: a follow-up surveillance study” *Lancet Child Adolesc Health* 2022; **6** (11): 788-798 + supplementary appendix: 40 pages + correction: 1 page.
9. Yu CKM et al. “Cardiovascular assessment up to one year after COVID-19 vaccine-associated myocarditis” *Circulation* 2023; **148** (5): 436-439.
10. Chua GT et al. “Medium-term outcomes of myocarditis and pericarditis following BNT162b2 vaccination among adolescents in Hong Kong” *Emerg Microbes Infect* 2022; **11** (1): 2466-2473.
11. Marschner CA et al. “Myocardial inflammation at FDG PET/MRI and clinical outcomes in symptomatic and asymptomatic participants after COVID-19 vaccination” *Radiol Cardiothorac Imaging* 2023; **5** (2): e220247; online: 10 pages.
12. Manno EC et al. “Higher troponin levels on admission are associated with persistent cardiac magnetic resonance lesions in children developing myocarditis after mRNA-based COVID-19 vaccination” *Pediatr Infect Dis J* 2023; **42** (2): 166-171.
13. Puchalski M et al. “COVID-19-vaccination-induced myocarditis in teenagers: Case series with further follow-up” *Int J Environ Res Public Health* 2022; **19** (6): 3456; online: 8 pages.
14. Krupickova S et al. “Short-term outcome of late gadolinium changes detected on cardiovascular magnetic resonance imaging following coronavirus disease 2019 Pfizer/BioNTech vaccine-related myocarditis in adolescents” *Pediatr Radiol* 2023; **53** (5): 892-899.
15. Rolfs N et al. “Clinical course and follow-up of pediatric patients with COVID-19 vaccine-associated myocarditis compared to non-vaccine-associated myocarditis within the prospective multicenter registry-“MYKKE”” *Am Heart J* 2024; **267**: 101-115.
16. Jain SS et al. “Cardiac manifestations and outcomes of COVID-19 vaccine-associated myocarditis in the young in the USA: longitudinal results from the Myocarditis After COVID Vaccination (MACiV) multicenter study” *Lancet* 2004; **76**; online: 13 pages + supplementary data: 3 pages

La FDA aprueba la advertencia actualizada sobre miocarditis y pericarditis tras recibir las vacunas de ARNm contra la covid-19 (FDA Approves Required Updated Warning in Labeling of mRNA COVID-19 Vaccines Regarding Myocarditis and Pericarditis Following Vaccination)

FDA, 25 de junio de 2025

<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/fda-approves-required-updated-warning-labeling-mrna-covid-19-vaccines-regarding-myocarditis-and>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (3)

Tags: riesgo de miocarditis en personas vacunadas contra la covid, pericarditis y vacunas covid, seguridad de las vacunas ARNm contra la covid-19

Comunicado de Seguridad de la FDA

Objetivo: Informar al público y a los profesionales de la salud que la FDA ha requerido y aprobado actualizaciones a la Información para la Prescripción de Comirnaty (vacuna de ARNm contra la covid-19) fabricada por Pfizer Inc. y para Spikevax (vacuna de ARNm contra la covid-19) fabricada por ModernaTX, Inc. para incluir nueva información de seguridad sobre los riesgos de miocarditis y pericarditis tras la administración de vacunas de ARNm contra la covid-19.

Específicamente, la FDA ha requerido que cada fabricante actualice la advertencia sobre los riesgos de miocarditis y

pericarditis para incluir información sobre la incidencia estimada no ajustada de miocarditis y/o pericarditis tras la administración de la Fórmula 2023-2024 de vacunas de ARNm contra la covid-19 y los resultados de un estudio que recopiló información de las imágenes obtenidas por resonancia magnética cardíaca de las personas que desarrollaron miocarditis tras recibir una vacuna de ARNm contra la covid-19.

La FDA también exigió a cada fabricante que describiera la nueva información de seguridad en la sección de Reacciones Adversas de la Información para la Prescripción y en la Información para Receptores y Cuidadores.

Las Hojas Informativas para Profesionales de la Salud y para Receptores y Cuidadores de las vacunas contra la covid-19 de

Moderna y Pfizer-BioNTech, autorizadas para uso en emergencia en personas de 6 meses a 11 años, también se han actualizado para incluir la nueva información de seguridad, en consonancia con la Información para la Prescripción de Comirnaty y Spikevax y con la Información para Receptores y Cuidadores.

Advertencia actualizada sobre miocarditis y pericarditis

La advertencia sobre miocarditis y pericarditis en la información para la prescripción de Comirnaty y Spikevax se ha actualizado para indicar que el mayor riesgo observado de miocarditis y pericarditis tras la vacunación con vacunas de ARNm contra la covid-19 ha sido entre varones de 12 a 24 años, y para incluir la siguiente información:

- Según el análisis de datos de facturas de seguros médicos comerciales por los servicios prestados en entornos hospitalarios y ambulatorios, la incidencia estimada no ajustada de miocarditis y/o pericarditis durante el período de 1 a 7 días tras la administración de la fórmula 2023-2024 de vacunas de ARNm contra la covid-19 fue de aproximadamente 8 casos por millón de dosis en personas de 6 meses a 64 años, y de aproximadamente 27 casos por millón de dosis en varones de 12 a 24 años.
- La información de seguimiento sobre los resultados cardiovasculares en pacientes hospitalizados con diagnóstico de miocarditis asociada a la vacuna contra la covid-19 se puede obtener a partir de un estudio observacional retrospectivo longitudinal. La mayoría de estos pacientes habían recibido una pauta primaria de dos dosis de una vacuna de ARNm contra la covid-19 antes de su diagnóstico. En este estudio, con una mediana de seguimiento de aproximadamente 5 meses después de la vacunación, se detectó con frecuencia la persistencia de hallazgos anormales en la Resonancia Magnética Cardíaca (RMC), un marcador de lesión miocárdica. Se desconoce la importancia clínica y pronóstica de estos hallazgos en la RMC.

En el prospecto de la vacuna se ha incluido la información sobre miocarditis (inflamación del músculo cardíaco) y pericarditis (inflamación del revestimiento -membrana externa- del corazón) tras la vacunación con estas vacunas de ARNm contra la covid-19 desde 2021. La FDA supervisa de cerca la seguridad de todas las vacunas, incluyendo las vacunas contra la covid-19, durante su uso posterior a la comercialización.

Acerca del estudio sobre resultados cardiovasculares en los receptores de la vacuna de ARNm contra la covid-19 diagnosticados con miocarditis.

En un estudio posterior a la aprobación [1], financiado y con coautoría de la FDA, y publicado en septiembre de 2024, se recopiló información de seguimiento de aproximadamente 300 personas que desarrollaron miocarditis tras recibir la fórmula original de una vacuna de ARNm contra la covid-19.

Algunas de las personas incluidas en el estudio informaron haber tenido síntomas cardíacos aproximadamente tres meses después de desarrollar miocarditis. Algunas personas del estudio se sometieron a RMC (escáneres que muestran imágenes detalladas del músculo cardíaco) inicialmente después de desarrollar miocarditis y al hacer el seguimiento aproximadamente 5 meses más tarde. Con frecuencia, las RMC iniciales y de seguimiento mostraron signos de lesión del músculo cardíaco, que en algunas personas mejoraron con el tiempo, pero no en todas. Se desconoce si estos hallazgos en la RMC podrían predecir los efectos cardíacos a largo plazo de la miocarditis.

Monitoreo de seguridad continuo

El monitoreo y la evaluación sostenida de la seguridad de todas las vacunas, incluidas las vacunas de ARNm contra la covid-19, son prioridades de la FDA y mantenemos nuestro compromiso de informar al público cuando tengamos nueva información sobre estas vacunas.

Además, como parte de las aprobaciones de Comirnaty y Spikevax, la FDA exige a cada fabricante que realice un estudio para evaluar si existen efectos cardíacos a largo plazo en personas que han tenido miocarditis después de recibir una vacuna de ARNm contra la covid-19. Estos estudios están en curso.

Referencias

1. Supriya S., Jain; Steven A., Anderson; Jeremy M., Steele et al. Cardiac manifestations and outcomes of COVID-19 vaccine-associated myocarditis in the young in the USA: longitudinal results from the Myocarditis After COVID Vaccination (MACiV) multicenter study. *eClinical Medicine* Vol 76, 102809. Oct 2024. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589537024003882>

Análisis del sistema de vigilancia de los ESAVI por vacunas contra la covid-19 en Colombia, 2021-2023

W Saza-Londoño, D Pinzón-Fajardo, M Urrea-Duque, E Pinzón-Niño, E Sánchez-León, K Urieles-Sierra et al.

Rev Panam Salud Publica, Mar 2025

<https://www.scielosp.org/article/rpsp/2025.v49/e2/> (de libre acceso en español)

Resumen

Objetivo. Describir el funcionamiento del sistema de vigilancia de los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI) en Colombia, utilizando las herramientas de evaluación propuestas por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Métodos. Se realizó un estudio descriptivo sobre el funcionamiento del sistema de vigilancia de ESAVI para las vacunas contra la covid-19, entre el 17 de febrero del 2021 y el

30 de setiembre del 2023. Se adaptaron los indicadores de la OMS: estructura, proceso y resultados. La información cualitativa se obtuvo de documentos oficiales y consultas técnicas, mientras que los datos cuantitativos se sacaron de VigiFlow® y del Sistema Integrado de Información de la Protección Social.

Resultados. El Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) colaboró como autoridad regulatoria con el Ministerio de Salud y Protección Social y el

Instituto Nacional de Salud en la farmacovigilancia de vacunas contra la covid-19. Se establecieron comités de expertos a nivel nacional y subnacional para evaluar los ESAVI.

Se implementó VigiFlow® para notificar y gestionar los casos, se promovieron capacitaciones, así como la detección de señales y acciones regulatorias, con base en los protocolos de la OPS y la Organización Mundial de la Salud. La información sobre ESAVI se difundió a través de boletines y se fortaleció la cooperación técnica entre el INVIMA y la OPS.

Conclusiones. Se cumplieron con los indicadores de vigilancia de los ESAVI contra la covid-19. Las regulaciones y funciones de las autoridades sanitarias proporcionaron una base sólida para las actividades de farmacovigilancia de vacunas, lo que permitió un uso efectivo de recursos técnicos. Se necesita una estructura de requisitos legales para las vacunas no covid-19, capacitación continua y un enfoque automatizado para mejorar la capacidad del programa de seguridad de vacunas.

Solicitudes y Retiros del Mercado

Metamizol. Se inicia la revisión del analgésico metamizol (*Review of painkiller metamizole started*)

Agencia Europea de Medicamentos, 14 de junio de 2025.

<https://www.ema.europa.eu/en/news/review-painkiller-metamizole-started>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28(3)*

Tags: riesgo de agranulocitosis y metamizol, efectos adversos metamizol, revisión de seguridad de metamizol

La revisión analizará el riesgo de agranulocitosis (una disminución repentina del recuento de glóbulos blancos que puede resultar en infecciones graves) y las medidas para minimizarlo.

La EMA ha iniciado una revisión de los medicamentos que contienen *metamizol* tras surgir preocupación por si las medidas implementadas para minimizar el riesgo conocido de agranulocitosis podrían no ser lo suficientemente eficaces.

Varios países de la UE han autorizado los medicamentos que contienen *metamizol* para tratar la fiebre y el dolor de moderado a intenso. Los usos autorizados varían según el país, desde el tratamiento analgésico para el dolor posterior a cirugías o lesiones hasta el tratamiento del dolor y la fiebre relacionados con el cáncer.

La agranulocitosis es un efecto secundario conocido de los medicamentos que contienen *metamizol*. Se trata de una disminución repentina y brusca del recuento de neutrófilos, un tipo de glóbulo blanco. Esto puede resultar en infecciones graves que pueden ser mortales. La información sobre el producto que acompaña a los diversos productos autorizados, la clasifica como efecto secundario raro (puede afectar hasta 1 de cada 1.000 personas) o muy raro (puede afectar hasta 1 de cada 10.000 personas).

Las medidas para minimizar este riesgo varían según el país.

La revisión se inició a petición de la agencia finlandesa del medicamento, ya que se siguen notificando casos de agranulocitosis con *metamizol* a pesar del reciente refuerzo de las medidas de minimización de riesgos en Finlandia. La empresa que comercializa el único medicamento con *metamizol* autorizado en Finlandia solicitó la retirada de su autorización de comercialización por motivos de seguridad tras los informes más recientes de casos.

El Comité de Seguridad de la EMA (PRAC) revisará ahora el riesgo de agranulocitosis de todos los medicamentos con *metamizol* autorizados en la UE en sus diferentes usos, así como las medidas correspondientes de minimización de riesgos vigentes. El Comité evaluará el impacto de la agranulocitosis en la relación beneficio-riesgo de los medicamentos y emitirá una recomendación sobre si sus autorizaciones de comercialización deben mantenerse, modificarse, suspenderse o revocarse en toda la UE.

Como se requiere en este tipo de procedimiento, la EMA invita a las partes interesadas (por ejemplo, profesionales sanitarios, organizaciones de pacientes, sociedades científicas y público en general) a presentar datos relevantes para esta revisión. Las preguntas específicas y un formulario están disponibles en el sitio web de la EMA.

Terapias antineoplásicas. ANMAT dispuso la inhibición para la producción de 93 productos del Laboratorio Eczane Pharma

Administración Nacional de Medicamentos y Tecnología Médica (ANMAT), 29 de mayo de 2025

<https://www.argentina.gob.ar/noticias/anmat-dispuso-la-inhibicion-para-la-produccion-de-93-productos-del-laboratorio-eczane>

El pasado lunes 26 de mayo una comisión del Departamento de Inspección de la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgos (DFYGR) del Instituto Nacional de Medicamentos - ANMAT, realizó una inspección en las instalaciones del Laboratorio Eczane Pharma S.A.

Durante el procedimiento, detectó y documentó incumplimientos respecto a la normativa vigente de Buenas Prácticas de

Fabricación (BPF) para Elaboradores, Importadores/Exportadores de Medicamentos.

La inspección se realizó bajo la sospecha de incumplimiento de las BPF, uso de instalaciones no habilitadas a la fecha, dado que el laboratorio presentó tramites de modificación de estructura.

Durante el proceso se detectaron deficiencias significativas clasificadas como críticas y mayores en la Gestión del Sistema de Calidad Farmacéutico, en Producción.

Estos incumplimientos comprometen la calidad, seguridad y eficacia de los productos elaborados. Debido a las irregularidades detectadas, se confeccionó una [Carta de advertencia](#) [1] que implica la inhibición transitoria de elaboración y comercialización, en este caso del área observada. Por eso se decidió el retiro de los 93 productos elaborados bajo las condiciones indicadas.

El establecimiento debe elaborar una "Carta de Respuesta" que incluya las acciones correctivas implementadas y/o un programa de implementación escrita por el responsable Técnico y la Alta Dirección de la empresa dirigida a la Dirección Nacional del Instituto Nacional de Medicamentos y a la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgos en un plazo no mayor a 10 (diez) días hábiles para su posterior evaluación.

La presentación de esa "Carta de Respuesta" no implica la suspensión de acciones regulatorias o legales que hubiesen derivado del incumplimiento a las normas vigentes.

En este sentido se considera que la empresa Laboratorio Eczane Pharma S.A. no podrá utilizar las áreas asociadas a modificación, hasta tanto cuenten con una nueva inspección del Departamento de inspección de INAME, que brinde un informe favorable.

La inspección fue realizada en el establecimiento Laboratorio Eczane Pharma S.A. sito en calle Laprida 43, Avellaneda, provincia de Buenos Aires.

El 5 de junio la ANMAT aclaró que, si bien se trata de 93 productos en total, los productos alcanzados por la medida de retiro son los que se detallan a continuación, que fueron liberados por el Director Técnico y/o entregados para los laboratorios que elaboraron productos como terceristas:

- Nombre comercial del producto: Aluxantib 5 MG. Principio activo: *Axitinib*. Lote: AX0010. Laboratorio titular: Eczane pharma S.A.

- Nombre comercial del producto: Brikatib 140 MG. Principio activo: *Ibrutinib*. Lote: BB0015. Laboratorio titular: Eczane pharma S.A.
- Nombre comercial del producto: Capexan 500 mg. Principio activo: *Capecitabina*. Lote: CA0196. Laboratorio titular: Eczane pharma S.A.
- Nombre comercial del producto: Editas 250 mg. Principio activo: *Lapatinib*. Lote: EL0010. Laboratorio titular: Eczane pharma S.A.
- Nombre comercial del producto: Imatixa 400 mg. Principio activo: *Imatinib*. Lote: IM0027B. Laboratorio titular: Eczane pharma S.A.
- Nombre comercial del producto: Ledane 15 mg. Principio activo: *Lenalidomida*. Lote: LE0057. Laboratorio titular: Eczane pharma S.A.
- Nombre comercial del producto: Rezitix 40 mg. Principio activo: *Regorafenib*. Lote: RG0013. Laboratorio titular: Eczane pharma S.A.
- Nombre comercial del producto: Sorafenib 200 mg. Principio activo: *Sorafenib*. Lote: SS0010. Laboratorio titular: Eczane pharma S.A.
- Nombre comercial del producto: Dutaflox Duo. Principio activo: *Dutasteride+Tamsulosina*. Lote: B461. Laboratorio titular: Panalab.
- Nombre comercial del producto: Tamoxifeno 20 mg. Principio activo: *Tamoxifeno*. Lote: 25160. Laboratorio titular: Microsules.
- Nombre comercial del producto: Ibrux 140 mg. Principio activo: *Ibrutinib*. Lote: 104923. Laboratorio titular: Microsules.
- Nombre comercial del producto: Brocabe 140 mg. Principio activo: *Ibrutinib*. Lote: 8911. Laboratorio titular: Elea Phoenix.
- Nombre comercial del producto: Incox 5mg. Principio activo: *Axitinib*. Lote: 8949. Laboratorio titular: Elea Phoenix.
- Nombre comercial del producto: Novotinib 20 mg. Principio activo: *Nilotinib*. Lote: 1344. Laboratorio titular: Elea Phoenix.

Referencia

1. CAD 03/2025 - Carta de Advertencia - incumplimientos de Buenas Prácticas de Fabricación – Instituto Nacional de Medicamentos - marzo 2025 <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/if-2025-57348723-apn-anmatms.pdf>

Tianeptina. La FDA advierte a los consumidores que no compren ni usen productos con tianeptina por riesgos graves para la salud (*FDA warns consumers not to purchase or use any tianeptine product due to serious Risks*)

FDA, 19 de junio de 2025.

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-consumers-not-purchase-or-use-any-tianeptine-product-due-serious-risks>

Traducido por Salud y Fármacos, *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (3)*

Tags: no usst tianeptina, riesgos graves por consumo de tianeptina, eventos adversos graves tras consumir Neptune's Fix Tiana, Zaza, Neptune's Fix, Pegasus y TD Red

En EE UU, la FDA no ha aprobado la *tianeptina* para ningún uso médico, no se suele reconocer como segura para su uso en alimentos y no cumple con la definición legal de ingrediente dietético. Sin embargo, se comercializa como una "sustancia química en investigación", un potenciador cognitivo "nootrópico" o un suplemento dietético.

La *tianeptina* se encuentra frecuentemente disponible en tiendas de conveniencia, gasolineras, tiendas de vapeo y tiendas en línea. Entre los nombres de productos se incluyen Tiana, Zaza, Neptune's Fix, Pegasus y TD Red. También se la conoce como "heroína de gasolinera".

Los informes de casos en la literatura médica describen que consumidores estadounidenses ingieren dosis diarias que oscilan entre 1,3 y 250 veces (50mg a 10.000mg) la dosis diaria de *tianeptina* recomendada habitualmente en medicamentos extranjeros etiquetados.

Super Chill Products, otro distribuidor de Neptune's Fix, también está retirando sus productos del mercado. La compañía no ha emitido una notificación pública para informar a los consumidores sobre el retiro.

Los productos distribuidos por Super Chill Products también están etiquetados como "Neptune's Fix", pero la etiqueta y el empaque podrían ser ligeramente diferentes a los de los productos distribuidos por Neptune Resources LLC. Super Chill Products incluye sabores a cereza, limón y chocolate con vainilla.

La FDA continúa recibiendo informes de eventos adversos graves tras el uso de los productos Neptune's Fix, incluyendo convulsiones, pérdida del conocimiento y la muerte.

Estos productos también pueden interactuar de forma potencialmente mortal con otros medicamentos que el consumidor pueda estar tomando. La agencia está investigando activamente los informes de eventos adversos en colaboración con los departamentos de salud locales y estatales.

La FDA advierte a los consumidores que no compren ni usen ningún producto Neptune's Fix, ni ningún otro producto que

contenga *tianeptina*, una sustancia potencialmente peligrosa que no está aprobada por la FDA para ningún uso médico, pero que se vende ilegalmente con la promesa de mejorar la función cerebral y tratar la ansiedad, la depresión, el dolor, el trastorno por consumo de opioides y otras afecciones.

La FDA ha recibido informes de eventos adversos graves tras el uso de productos Neptune's Fix, incluyendo convulsiones y pérdida del conocimiento que requirieron hospitalización. Los consumidores que experimenten una reacción adversa a cualquier producto con *tianeptina* deben buscar atención médica inmediata.

Las etiquetas de Neptune's Fix indican que el producto contiene *tianeptina*, pero puede contener otros ingredientes dañinos que no figuran en la etiqueta. Estos productos, al igual que otros productos con *tianeptina*, se pueden comprar en línea, en gasolineras, tiendas de vapo o tabaco y en otros lugares.

La FDA está analizando estos productos y proporcionará más información a medida que esté disponible. La FDA también continúa advirtiendo a los consumidores sobre los riesgos del uso de *tianeptina*.

Vacuna Ixchik. Suspensión temporal de la vacuna contra la chikunguña en adultos mayores

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (3)

Tags: Vacuna contra el virus de chikunguña, muertes tras recibir la vacuna Ixchik, restricción temporal de uso de la vacuna Ixchik en adultos mayores, prevención de la chikunguña

El virus de la chikunguña se transmite por la picadura de zancudo y es frecuente en zonas tropicales y subtropicales. En la fase aguda de la enfermedad puede producir fiebre, dolor articular (artralgias), dolor muscular (mialgias), dolor de cabeza (cefalea), erupciones cutáneas (rash generalizado) y/o inflamación articular (artritis) [1].

Aunque la mayoría de las personas se recuperan en siete a diez días, en algunas persisten las artralgias y artritis por un tiempo más prolongado, de semanas o meses y, en casos muy poco frecuentes, se pueden presentar complicaciones graves que pueden llevar a la falla multiorgánica [1].

Las autoridades regulatorias de Francia, la Unión Europea y el Reino Unido han restringido o suspendido la administración de la vacuna Ixchik contra el virus de la chikunguña (desarrollada por Valneva) a personas mayores de 65 años debido a la notificación de eventos adversos graves, incluyendo fallecimientos [1-3].

La EMA inició una revisión formal a través de su Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia (PRAC) tras recibir reportes de 17 eventos adversos graves en personas entre 62 y 89 años, incluyendo dos muertes [1].

Los desenlaces fatales (un hombre de 84 años que desarrolló encefalitis y un hombre de 77 años con enfermedad de Parkinson quien tuvo una neumonía por aspiración), ocurrieron en el departamento francés de ultramar de *La Réunion* donde se estaba

llevando a cabo una campaña de vacunación por un brote de chikunguña [1].

La población mayor de 65 años estuvo subrepresentada en los ensayos clínicos de la vacuna Ixchik previos a su autorización, porque en esos ensayos se reclutaron principalmente personas menores de 65 años, lo que refuerza la necesidad de hacer una reevaluación de su balance beneficio-riesgo [1].

La EMA ha recomendado restringir temporalmente la aplicación de la vacuna en adultos mayores de 65 años mientras completa la evaluación. Además, dado que la vacuna Ixchik es de virus vivo atenuado, la EMA recordó que está contraindicada en personas con un sistema inmunológico comprometido (pacientes con inmunodeficiencia congénita, cánceres hematológicos, pacientes con infección por VIH con inmunosupresión grave y pacientes que reciben quimioterapia o terapia inmunosupresora a largo plazo) por el riesgo elevado de complicaciones en esta población [1].

Se mantiene la recomendación de uso en personas entre 18 y 64 años en las zonas donde hay brotes, pero las autoridades sanitarias decidieron aplicar esta restricción de manera preventiva mientras se realiza una evaluación más exhaustiva. En paralelo, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de EE UU identificaron cinco hospitalizaciones en adultos mayores vacunados, lo que ha ocasionado a una revisión adicional del perfil de seguridad del fármaco.

Por su parte, la MHRA del Reino Unido también ha suspendido el uso de la vacuna Ixchik en mayores de 65 años, sumándose a las recomendaciones de la EMA, la FDA y el CDC. Esta decisión

se tomó tras confirmarse 23 reacciones adversas graves a nivel mundial, la mayoría ocurridas en el departamento francés de ultramar de *La Réunion*. Aunque la vacuna fue aprobada en Reino Unido en febrero de 2025, aún no estaba disponible comercialmente en ese país [2].

La FDA autorizó la vacuna Ixchiq en noviembre de 2023 a través de la vía acelerada. Sus ventas no alcanzaron las expectativas corporativas, reportando €3,7 millones en ventas en 2024 [3].

La EMA recomendó la suspensión de la vacuna Ixchiq y esta medida fue acogida inicialmente por las autoridades francesas; consecuentemente, las acciones de Valneva cayeron un 15,9 %. Por otra parte, la empresa Bavarian Nordic ha recibido el permiso para comercializar su vacuna competidora Vimkunya, autorizada para personas de 12 años o mayores.

Valneva, por su parte, ha solicitado a la FDA la ampliación de la indicación de su vacuna Ixchiq a adolescentes, y reafirmó su compromiso con los más altos estándares de seguridad, colaborando estrechamente con las agencias reguladoras involucradas en esta vigilancia activa [3].

Referencias

1. European Medicines Agency. EMA starts review of Ixchiq (live attenuated chikungunya vaccine). EMA News. 7 de mayo de 2025 <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-review-ixchik-live-attenuated-chikungunya-vaccine>
2. Reuters. UK's MHRA suspends Valneva's chikungunya vaccine for elderly. Reuters. 10 de junio de 2025 <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/uk-mhra-suspends-valnevas-chikungunya-vaccine-elderly-2025-06-09/>
3. Pharmaceutical Technology. (2025, junio 6). *France halts Valneva's chikungunya vaccine use in seniors*. 6 de junio de 2025 <https://www.pharmaceutical-technology.com/newsletters/france-halts-valnevas-chikungunya-vaccine-use-in-seniors/>

Bebida afrodisíaca. La AEMPS retira el producto Nectar del Amor por contener *sildenafil*

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), 18 de junio de 2025

<https://www.aemps.gob.es/informa/la-aemps-retira-el-producto-nectar-del-amor-por-contener-sildenafil/>

La Agencia informa de la presencia en el producto Nectar del Amor de un principio activo inhibidor de PDE-5 que le confiere la condición de medicamento. Esta sustancia [*sildenafil*] no se declara en el etiquetado, ocultando al consumidor su verdadera composición. La AEMPS ha ordenado la prohibición de la comercialización y la retirada del mercado de todos los ejemplares del producto Nectar del Amor

Categoría: medicamentos de uso humano, medicamentos ilegales
Referencia: ICM (MI), 04/2025

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha tomado la medida cautelar de prohibir la comercialización y pedir la retirada del mercado de todos los ejemplares del producto Nectar del Amor. A través de la Policía Foral de Navarra, ha tenido conocimiento de la comercialización de esta “bebida afrodisíaca”, según se publicita, que no ha sido objeto de evaluación y autorización previa a la comercialización por parte de la Agencia.

Según los análisis llevados a cabo por el Laboratorio Oficial de Control de la AEMPS, Nectar del Amor contiene el principio activo *sildenafil* en cantidad suficiente para restaurar, corregir o modificar una función fisiológica ejerciendo una acción farmacológica, lo que le confiere la condición legal de medicamento. Este principio activo no se declara en su etiquetado, que indica engañosamente una serie de vitaminas y minerales, dando información falsa sobre su seguridad.

El *sildenafil* está indicado para restaurar la función eréctil deteriorada mediante el aumento de flujo sanguíneo del pene por inhibición selectiva de la fosfodiesterasa 5 (PDE-5). Los inhibidores de la PDE-5 están contraindicados en pacientes con infarto agudo de miocardio, angina inestable, angina de esfuerzo, insuficiencia cardíaca, arritmias incontroladas, hipotensión (tensión arterial inferior a 90/50 mmHg), hipertensión arterial no controlada, historia de accidente isquémico cerebral (ictus isquémico), así como en pacientes con insuficiencia hepática grave y en personas con antecedentes de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica o con trastornos hereditarios degenerativos de la retina tales como retinitis pigmentosa (una minoría de estos pacientes tienen trastornos genéticos de las fosfodiesterasas de la retina).

El consumo de Nectar del Amor podría conllevar, por tanto, daños graves en la salud al contener un principio activo inhibidor de PDE-5 que, además de presentar las contraindicaciones anteriormente señaladas, presenta numerosas interacciones con otros medicamentos, pudiendo aparecer reacciones adversas de diversa gravedad como las cardiovasculares, ya que su consumo se ha asociado a infarto agudo de miocardio, angina inestable, arritmia ventricular, palpitaciones, taquicardias, accidente cerebrovascular e incluso muerte súbita cardíaca. Dichas interacciones se han dado en mayor medida en pacientes con antecedentes de factores de riesgo cardiovascular para los cuales estaría contraindicado.

Yovis Kids. Alerta por posible reacción adversa por complemento alimenticio procedente de Italia (Ref. ES2025/204)

Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición

Ministerio de Derechos sociales, consumo y agenda 2030, 16 de abril de 2025

https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/web/seguridad_alimentaria/alertas_alimentarias/2025_19.htm

La Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) informa de la retirada del producto Yovis Kids,

comercializado como complemento alimenticio, por poder producir reacciones adversas de diversa gravedad.

Se recomienda a las personas que tengan en su domicilio el producto incluido en esta alerta se abstengan de consumirlo.

La Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición ha tenido conocimiento a través del Sistema Coordinado de Intercambio Rápido de Información (SCIRI) de una notificación de alerta trasladada por las autoridades sanitarias de Cataluña al complemento alimenticio Yovis Kids, que puede producir reacciones adversas de diversa gravedad (erupciones cutáneas y, en algunos casos, angiedema (inflamación temporal de piel y mucosas)).

Los datos del producto implicado son:

- Nombre del producto: Yovis Kids
- Nombre de marca comercial: Alfaisigma
- Aspecto del producto: envase con 10 viales
- Número de lote: N03387
- Fecha de caducidad: 01/04/2026
- CN 214347.0
- Peso de unidad/vol: viales de 10 ml
- Temperatura: ambiente

Según la información disponible, la distribución inicial ha sido en todo el territorio nacional.

Esta información ha sido trasladada a las autoridades competentes de las comunidades autónomas a través del Sistema Coordinado de Intercambio Rápido de Información (SCIRI), con el objeto de que se verifique la retirada de los productos afectados de los canales de comercialización.

Se recomienda a las personas que tengan en su domicilio productos afectados por esta alerta se abstengan de consumirlos.

Se adjuntan imágenes disponibles:



Solicitudes y Cambios al Etiquetado/Ficha Técnica

Anfetamina y metilfenidato. **La FDA exige ampliar la etiqueta para incluir el riesgo de pérdida de peso en pacientes menores de 6 años que toman estimulantes de liberación prolongada para el TDAH** (*FDA requires expanded labeling about weight loss risk in patients younger than 6 years taking extended-release stimulants for ADHD*)

FDA Safety Communication, 30 de junio de 2025

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-expanded-labeling-about-weight-loss-risk-patients-younger-6-years-taking-extended>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28(3)*

Tags: riesgo de pérdida de peso en pacientes que consumen *anfetamina*, riesgo de pérdida de peso en pacientes que consumen *metilfenidato*, efectos adversos de estimulantes de liberación prolongada para el TDAH

La FDA exige que se amplie la etiqueta para incluir el riesgo de pérdida de peso en pacientes menores de 6 años que toman estimulantes de liberación prolongada para el TDAH.

¿Qué problema de seguridad anuncia la FDA?

La FDA está revisando el etiquetado/ficha técnica de todos los estimulantes de liberación prolongada aprobados para tratar el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH), incluyendo ciertas formulaciones de *anfetamina* y *metilfenidato*, para advertir sobre el riesgo de pérdida de peso y otras reacciones adversas (efectos secundarios) en pacientes menores de 6 años que los consumen.

Aunque los estimulantes de liberación prolongada no están aprobados para niños menores de 6 años, los profesionales de la salud pueden recetarlos fuera de etiqueta para tratar el TDAH.

La FDA ha descubierto que los pacientes menores de 6 años que toman estimulantes de liberación prolongada tienen un mayor riesgo de pérdida de peso (y otros efectos secundarios), que los

niños mayores que toman el mismo medicamento en la misma dosis.

La Agencia evaluó datos de ensayos clínicos con formulaciones de liberación prolongada de *anfetamina* y *metilfenidato* para el tratamiento del TDAH. Este análisis reveló que los pacientes menores de 6 años presentan mayores exposiciones plasmáticas (es decir, mayores niveles del fármaco en el torrente sanguíneo) y mayores tasas de efectos secundarios que los niños mayores.

En particular, se observó una pérdida de peso clínicamente significativa (una disminución de al menos el 10 % en el percentil de peso, según los estándares de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades -CDC-) [1] en los estudios con estimulantes de liberación prolongada a corto y largo plazo. Por estas razones, es posible que los beneficios de los estimulantes de liberación prolongada no superen los riesgos de estos productos en pacientes menores de 6 años con TDAH.

¿Qué está haciendo la FDA?

Exigimos que se incluya una sección de Limitación de Uso en la información para la prescripción de todos los estimulantes de liberación prolongada. En esa sección se debe incluir una declaración sobre la mayor exposición plasmática y la mayor tasa de reacciones adversas entre los niños menores de 6 años.

Los fabricantes de estimulantes de liberación prolongada que no informan sobre este riesgo en la sección de Limitación de Uso del prospecto deberán incluirlo. Los fabricantes de estimulantes de liberación prolongada que ya cuentan con una sección de Limitación de Uso deberán revisarla para garantizar que la información que aparece en todos estos medicamentos es la misma. Mientras tanto, queremos llamar la atención del público sobre este riesgo.

¿Qué son los estimulantes de liberación prolongada y cómo pueden ayudarnos a mi hijo y a mí?

Los estimulantes de liberación prolongada son medicamentos de venta con receta que se utilizan principalmente para tratar el TDAH como terapia de primera línea (inicial).

El TDAH es un trastorno frecuente en la infancia que afecta la capacidad de prestar atención, seguir instrucciones y completar tareas. Puede persistir hasta la edad adulta. Se estima que 7 millones (11,4 %) de niños estadounidenses de entre 3 y 17 años han sido diagnosticados con TDAH, siendo los niños (15 %) más propensos a ser diagnosticados que las niñas (8%) [2].

Los estimulantes de liberación prolongada se comercializan en diversas presentaciones como comprimidos, cápsulas, parches transdérmicos y suspensiones líquidas. La mayoría están diseñados para tomarse una vez al día. Entre los efectos secundarios frecuentes se incluye la pérdida de apetito, la pérdida de peso e el insomnio.

¿Qué deben hacer los padres y tutores?

Si los padres o tutores notan que su hijo que toma un estimulante de liberación prolongada para el TDAH está perdiendo peso, deben contactar a su pediatra u otro profesional de la salud para analizar si los beneficios de continuar el tratamiento superan los riesgos.

La pérdida de peso en niños pequeños puede contribuir a deficiencias nutricionales, retraso del crecimiento, menores niveles de energía y otros efectos adversos.

Los padres y tutores también pueden consultar a su profesional de la salud sobre tratamientos alternativos para el TDAH.

Algunos estimulantes de liberación inmediata están aprobados para niños menores de 6 años. Dado que los estimulantes de liberación inmediata no permanecen en el cuerpo durante tanto tiempo, es posible ajustar el horario y la frecuencia de la dosis para reducir los efectos negativos en el apetito y el sueño.

La terapia conductual también puede ser una forma eficaz de tratar el TDAH. Los padres y tutores deben seguir las recomendaciones de su profesional de la salud sobre el tratamiento más adecuado para su hijo, que puede incluir cambiar o suspender el medicamento.

¿Qué deben hacer los profesionales de la salud?

Los profesionales de la salud deben saber que los estimulantes de liberación prolongada no están indicados para tratar el TDAH en niños menores de 6 años, ya que estos productos presentan un mayor riesgo de pérdida de peso y otras reacciones adversas que en niños mayores que toman la misma dosis del mismo medicamento.

Si un niño menor de 6 años toma un estimulante de liberación prolongada y experimenta pérdida de peso u otros efectos adversos considere suspender el medicamento o cambiar a un tratamiento alternativo (p. ej., un estimulante de liberación inmediata).

Los profesionales de la salud deben supervisar el crecimiento y el desarrollo del niño y facilitar las intervenciones necesarias para mitigar la pérdida de peso. Los profesionales de la salud pueden recetar otros medicamentos para el TDAH (p. ej., estimulantes de liberación inmediata) o proporcionar información sobre terapias conductuales para el TDAH.

¿Cuál es el riesgo para mi hijo?

Todos los medicamentos pueden tener efectos secundarios, incluso si se usan según lo prescrito. Las personas responden de manera diferente a los medicamentos según su salud, factores genéticos, otros medicamentos que estén tomando y muchos otros factores. Por lo tanto, no podemos determinar la probabilidad de que alguien experimente pérdida de peso u otros efectos secundarios al tomar el medicamento. Consulte con su(s) profesional(es) de la salud si tiene preguntas o inquietudes sobre los riesgos de este medicamento.

¿Cómo reporto los efectos secundarios de los estimulantes de liberación prolongada?

Para ayudar a la FDA a rastrear los problemas de seguridad con los medicamentos, instamos a los pacientes y profesionales de la salud a reportar los efectos secundarios relacionados con los estimulantes de liberación prolongada u otros medicamentos al programa MedWatch de la FDA.

¿Cómo puedo obtener nueva información de seguridad sobre los medicamentos que estoy recetando o tomando?

Puede suscribirse para recibir alertas por correo electrónico sobre las Comunicaciones de Seguridad de Medicamentos o especialidades médicas que le interesen.

Hechos acerca de los estimulantes de liberación prolongada

- Los estimulantes de liberación prolongada son medicamentos de venta bajo prescripción médica e incluyen ciertas formulaciones de *anfetaminas* y *metilfenidato*, y se utilizan principalmente para tratar el TDAH como terapia de primera línea (inicial).
- Estos medicamentos aumentan la actividad de los neurotransmisores dopamina y norepinefrina en áreas del cerebro asociadas con la atención, la función ejecutiva [conjunto de procesos cognitivos superiores] y el control de los impulsos.
- Vienen en diversas presentaciones, como tabletas, cápsulas, parches transdérmicos (cutáneos) y suspensiones líquidas.
- Están diseñados para tomarse una vez al día.

Resumen de datos

A través de los requisitos posteriores a la comercialización (PMR) de la Ley de Equidad en la Investigación Pediátrica (Pediatric Research Equity Act [PERA] postmarketing requirements [PMR]), la FDA exigió a los patrocinadores de medicamentos que evaluarán la farmacocinética (PK), la eficacia

y la seguridad de los estimulantes de liberación prolongada en niños de 4 a 5 años de edad.

Si bien la Agencia determinó que los estimulantes de liberación prolongada son generalmente seguros y efectivos para los grupos de mayor edad, la etiqueta/ficha técnica del producto para cuatro estimulantes de liberación prolongada incluye una declaración de Limitación de Uso que describe que los niños más pequeños expuestos a la misma dosis, experimentaron mayores tasas de reacciones adversas en relación con los grupos de edad pediátrica mayores, incluyendo la pérdida de peso.

Para comprender la aplicación de la Limitación de Uso existente en todas las formulaciones de liberación prolongada de *anfetamina* y *metilfenidato*, la Agencia evaluó las diferencias en los perfiles PK y las relaciones exposición-respuesta en los grupos de edad pediátrica y evaluó los efectos a corto y largo plazo sobre el peso en niños de 4 a menos de 6 años de edad.

Tras una evaluación de los datos de ensayos clínicos disponibles en estos niños, la Agencia identificó lo siguiente:

- Las exposiciones a los medicamentos fueron generalmente más altas en relación con los niños mayores con la misma dosis

- Las exposiciones más altas a los medicamentos se vincularon con un mayor riesgo de reacciones adversas
- Se observó que el consumo de estimulantes de liberación prolongada se asoció una pérdida de peso clínicamente significativa en estudios a corto y largo plazo
- Los hallazgos son consistentes para los productos que contienen *anfetamina* y *metilfenidato*

Debido a que los perfiles de seguridad para la *anfetamina* y el *metilfenidato* son generalmente similares y sus efectos farmacodinámicos están fuertemente vinculados a sus perfiles de farmacocinética, es razonable esperar que los resultados de esta evaluación se apliquen a todas las formulaciones de *anfetamina* y *metilfenidato* de liberación prolongada, y que el perfil de beneficio-riesgo sea desfavorable para los niños menores de 6 años que toman estos medicamentos para el TDAH.

Referencias:

1. CDC Growth Charts. National Center for Health Statistics. Centers for Disease Control and Prevention. Data extracted September 2024. CDC homepage available at <https://www.cdc.gov/growthcharts/cdc-growth-charts.htm>
2. Data and Statistics on ADHD. Centers for Disease Control and Prevention. Data extracted November 2024. CDC homepage available at <https://www.cdc.gov/adhd/data/index.html>

Antagonistas del receptor de angiotensina II: riesgo de angioedema intestinal

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID)

Portal del Ministerio de Salud del Perú – Informe 14 de mayo de 2025

<https://www.gob.pe/institucion/regionpiura-dsrlcc/informes-publicaciones/6766847-alerta-digemid-n-58-2025-antagonistas-del-receptor-de-angiotensina-ii-riesgo-de-angioedema-intestinal>

Alerta Digemid N° 58

La Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) del Ministerio de Salud comunica a los profesionales de la salud, instituciones, establecimientos farmacéuticos y al público en general que se ha dispuesto la modificación de la ficha técnica e inserto en los apartados de “advertencias y precauciones” y “reacciones adversas” de las especialidades farmacéuticas que contienen antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) para administración por vía oral, entre los que se encuentran: *Losartán*, *valsartán*, *irbesartán*, *candesartán*, *telmisartán*, *olmesartán*, *eprosartán*, *azilsartán*; indicados para reducir la presión arterial, contribuyendo así al control de la hipertensión y otras enfermedades cardiovasculares.

Esta decisión se basa en la actualización de información de seguridad comunicada por la Agencia Española de

Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y por el Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia (PRAC, por sus siglas en inglés) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés), los cuales emitieron recomendaciones para actualizar la información de seguridad de los medicamentos que pertenecientes al grupo ARA II para las formas farmacéuticas en monofármaco y en combinaciones a dosis fijas, las cuales indican: Se han notificado casos de angioedema intestinal en pacientes tratados con antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II), los cuales pueden experimentar síntomas como dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea.

Esta publicación pertenece al compendio [Alertas DIGEMID - DSRLCC](https://www.gob.pe/institucion/regionpiura-dsrlcc/colecciones/4939-alertas-digemid-dsrlcc) (<https://www.gob.pe/institucion/regionpiura-dsrlcc/colecciones/4939-alertas-digemid-dsrlcc>)

Antihistamínicos. Cetirizina o levocetirizina: La FDA advierte sobre el riesgo de picazón intensa tras la interrupción del uso prolongado de medicamentos para la alergia (*Cetirizine or Levocetirizine: FDA Warns About Risk of Severe Itching After Discontinuation of Long-Term Use of Allergy Medicines*)

FDA Safety Communication, 16 de mayo de 2025

<https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/cetirizine-or-levocetirizine-drug-safety-communication-fda-warns-about-risk-severe-itching-after>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28(3)*

Tags: picazón intensa tras interrumpir el uso de medicamentos para la alergia, efectos de la suspensión de cetirizina, picazón tras suspender cetirizina, picor tras suspender levocetirizina, causas de prurito intenso

Comunicado de seguridad del medicamento

Cambios al etiquetado/ficha técnica relacionados con la seguridad de los medicamentos
Formularios MedWatch para los informes de seguridad de la FDA

Público: Consumidor, Paciente, Profesional de la salud, Farmacia, Dermatología

Problema: La FDA advierte que los pacientes que suspendan el uso de *cetirizina* (Zyrtec) o *levocetirizina* (Xyzal) tras el uso prolongado de medicamentos orales para la alergia pueden experimentar picazón intensa, aunque poco frecuente. Estos medicamentos están disponibles con receta y sin receta (OTC).

Se ha reportado picazón en pacientes que utilizaron estos medicamentos a diario, generalmente durante al menos varios meses y a menudo durante años. Los pacientes no experimentaban picazón antes de comenzar a tomar los medicamentos.

Los casos reportados fueron poco frecuentes, pero a veces graves porque requirieron intervención médica dado que los pacientes experimentaron picazón generalizada e intensa. Consecuentemente, estamos revisando la información para la prescripción de *cetirizina* y *levocetirizina* para incluir una nueva advertencia sobre este riesgo. Posteriormente, solicitaremos a los fabricantes que agreguen una advertencia sobre el prurito (picazón) en la información farmacológica que aparece en las etiquetas/fichas técnicas de los productos de venta libre

Antecedentes: La *cetirizina* y la *levocetirizina* bloquean la histamina, una molécula que el cuerpo libera durante las reacciones alérgicas, son por lo tanto anti-histamínicos. Ambos medicamentos están aprobados para tratar la alergia estacional llamada rinitis alérgica estacional, en adultos y niños de 2 años o más. También están aprobados para tratar la alergia anual llamada rinitis alérgica perenne, y la urticaria crónica, llamada urticaria idiopática crónica, en pacientes de 6 meses o más.

La *cetirizina* se aprobó para uso oral con receta en diciembre de 1995, bajo el nombre comercial Zyrtec (ya no se requiere receta) y se aprobó para uso sin receta en noviembre de 2007. La *levocetirizina* se aprobó para uso oral con receta en mayo de 2007 bajo el nombre comercial Xyzal y se aprobó para uso sin receta en enero de 2017.

Recomendaciones:

Pacientes: Consulte con su profesional de la salud si presenta picazón intensa después de suspender el tratamiento con

cetirizina o *levocetirizina*, tanto si ha recibido una receta como si no. Los pacientes deben saber que la picazón suele aparecer a los pocos días de suspender estos medicamentos tras su uso diario durante meses o años.

Si planea usar *cetirizina* o *levocetirizina* a largo plazo, especialmente durante más de unos meses, consulte los beneficios y riesgos con su profesional de la salud, quien podrá asesorarlo según sus necesidades personales.

Profesionales de la salud: Hable con los pacientes sobre el riesgo de prurito tras suspender la *cetirizina* o la *levocetirizina* al recetar o recomendar estos medicamentos, especialmente si se planea su uso crónico y con quienes indiquen que están usando versiones de venta libre.

Nota de Salud y Fármacos: La aparición de prurito generalizado y persistente tras la interrupción de *cetirizina* o *levocetirizina*, aunque poco frecuente, representa un efecto adverso relevante, dado que el uso de antihistamínicos está muy extendido y este efecto tiene un impacto en la calidad de vida.

Ante esta situación, según Pharmacy Times [1], los farmacéuticos desempeñan un papel clave en la farmacovigilancia y la protección del paciente, especialmente en entornos comunitarios y ambulatorios.

Lo que pueden hacer los farmacéuticos para mitigar los riesgos es: identificar a los pacientes en riesgo, mediante revisiones de los medicamentos y asesoría personalizada; educar sobre la posible aparición de síntomas tras suspender su uso (especialmente si fue prolongado) y tranquilizar al paciente por la baja frecuencia de estos síntomas [1].

También pueden ofrecer estrategias de interrupción segura, incluyendo la reducción gradual de dosis, promover el diálogo informado entre pacientes y profesionales sobre el uso prolongado de antihistamínicos, reconocer los signos de alerta y orientar a los pacientes a notificar eventos adversos a través del sistemas de vigilancia [1]. Todas estas acciones tienen un impacto significativo en el uso adecuado de medicamentos.

Incorporar esta información en la toma de decisiones clínicas ayuda a que los farmacéuticos prevengan reacciones adversas, permite optimizar la terapia y reforzar la cultura de reporte y seguimiento, pilares esenciales de una farmacovigilancia efectiva centrada en el paciente.

Referencia:

1. Ibrahim, D. Guiding Patients Through Allergy Medication Safety: Pharmacists' Role Following FDA Warning on Cetirizine and Levocetirizine. Pharmacy Times. Jul 8, 2025.
<https://www.pharmacytimes.com/view/guiding-patients-through-allergy-medication-safety-pharmacists-role-following-fda-warning-on-cetirizine-and-levocetirizine>

Clozapina. Eliminación de la estrategia de evaluación y mitigación de riesgos para la clozapina, un antipsicótico que reduce el recuento de glóbulos blancos (*Elimination of the Risk Evaluation and Mitigation Strategy for Clozapine, an Antipsychotic Drug That Lowers White Blood Cell Counts*)

Worst Pills, Best Pills, mayo de 2025

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (3)

Tags: efectos adversos de la clozapina

En 1989, la FDA aprobó el fármaco oral *clozapina* (Clozaril, Versacloz y genéricos) para la esquizofrenia resistente al tratamiento [1]. En 2002, el fármaco también se aprobó para reducir el comportamiento suicida en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo.

Las personas que toman *clozapina* corren un mayor riesgo de presentar neutropenia (recuento bajo de glóbulos blancos), que debilita el sistema inmunitario y dificulta la lucha contra infecciones graves o potencialmente mortales. Por este motivo, la prescripción de *clozapina* ha estado sujeta, durante mucho tiempo, a un protocolo de Estrategia de Evaluación y Mitigación de Riesgos, que exige que los pacientes que toman el fármaco se sometan periódicamente a análisis de sangre y a informar sobre su recuento absoluto de neutrófilos (un tipo de glóbulo blanco) para detectar la neutropenia [2].

En febrero de 2025, la FDA anunció que el programa de Estrategias de Evaluación y Mitigación de Riesgos para la *clozapina* finalizaría, aunque la agencia seguía recomendando que los médicos monitorizaran los recuentos absolutos de neutrófilos de los pacientes con la frecuencia indicada en la información para la prescripción del fármaco [3]. La medida de la FDA facilitará que se recete la *clozapina*.

Aunque la FDA señaló que el riesgo de neutropenia grave con *clozapina* no ha cambiado, decidió que el programa de Estrategias de Evaluación y Mitigación de Riesgos "ya no era necesario para garantizar que los beneficios del medicamento compensaran ese riesgo" [4]. La información para la prescripción sigue incluyendo una advertencia de caja negra —la advertencia más contundente de la FDA— sobre la neutropenia grave y otros efectos adversos graves.

Antecedentes de la clozapina

La esquizofrenia es una enfermedad debilitante que suele acompañarse de alucinaciones, delirios, disminución de la expresión verbal y emocional, y otros problemas cognitivos [5]. Si al menos otros dos antipsicóticos (por ejemplo, *quetiapina* [Seroquel y genéricos]) no logran reducir los síntomas y el deterioro funcional a niveles inferiores a moderados [6], se considera que la esquizofrenia es resistente al tratamiento

La *clozapina* es un antipsicótico de segunda generación que se cree que actúa principalmente sobre los sistemas neurotransmisores de la dopamina y la serotonina en el cerebro [7]. La etiqueta destaca dos estudios clínicos.

El primer estudio incluyó a 268 participantes diagnosticados con esquizofrenia, con una puntuación inicial de al menos 45 en la Escala Breve de Calificación Psiquiátrica (*Brief Psychiatric Rating Scale* o BPRS), que no mejoraron tras el tratamiento con el antipsicótico de primera generación *haloperidol* (Haldol y

genéricos) y que previamente habían mostrado una respuesta inadecuada a otros tres antipsicóticos [8].

La Escala Breve de Calificación Psiquiátrica oscila entre 0 y 126 —18 ítems puntuados de 0 (ningún síntoma) a 7 (síntomas graves) cada uno—. Los participantes fueron asignados aleatoriamente para recibir durante seis semanas *clozapina* (n=126) o *clorpromazina* (solo genéricos; n=142), un antipsicótico de primera generación. La disminución media de la puntuación en la Escala Breve de Calificación Psiquiátrica fue de 16 en el grupo de *clozapina*, y de 5 en el de *clorpromazina*.

El efecto de la *clozapina* sobre la conducta suicida se demostró en un estudio aleatorizado abierto que comparó la *clozapina* con la *olanzapina* (Zyprexa y genéricos; segunda generación) [9]. En el ensayo participaron 956 pacientes que habían intentado suicidarse o habían sido hospitalizados (en los tres años previos) o con ideación suicida grave y reciente (en la semana anterior).

Los participantes en el ensayo habían sido diagnosticados con esquizofrenia (62%) o trastorno esquizoafectivo (38%), y el 27% de los participantes eran resistentes al tratamiento. En la semana 104 después de iniciar el tratamiento, el grupo de *clozapina* tuvo muchas menos probabilidades que el grupo tratado con *olanzapina* de sufrir un intento de suicidio, una hospitalización o un suicidio consumado (24% y 32%, respectivamente).

Además de la neutropenia, entre los efectos adversos destacados en la advertencia de caja negra de la *clozapina* se incluyen presión arterial y frecuencia cardíaca bajas, síncope (desmayo), convulsiones, miocarditis (inflamación del corazón), cardiomiopatía (debilitamiento del músculo cardíaco), regurgitación de la válvula mitral y aumento de la mortalidad en pacientes ancianos con psicosis relacionada con la demencia [10].

Los efectos adversos más frecuentes asociados a la *clozapina* (que se producen en al menos el 5% de los usuarios) son reacciones del sistema nervioso central, como sedación, mareos/vértigo, cefaleas y temblor; reacciones del sistema nervioso autónomo, como sudoración, hipersalivación y alteraciones visuales; reacciones gastrointestinales, como estreñimiento y náuseas; fiebre; y los síntomas cardiovasculares señalados en la advertencia de caja negra (por ejemplo, frecuencia cardíaca baja).

Antecedentes del programa de Estrategias de Evaluación y Mitigación de Riesgos de la clozapina

Antes del cambio de política de febrero de 2025, el programa de Estrategias de Evaluación y Mitigación de Riesgos, que exigía la FDA, requería que los prescriptores de *clozapina* y las farmacias estuvieran certificados, y que los pacientes cumplieran con los análisis e informes periódicos de los recuentos absolutos de neutrófilos.

Para las personas con recuentos normales de neutrófilos (al menos 1.500/microlitro), antes de iniciar el tratamiento con *clozapina*, se exigían análisis de sangre semanales durante los primeros seis meses, quincenales durante los meses 6-12, y mensuales a partir de entonces [11].

Actualización de los análisis que requiere la FDA por el riesgo de neutropenia

En noviembre de 2024, la FDA convocó a sus Comités Asesores de Seguridad de Medicamentos y Gestión de Riesgos y de Medicamentos Psicofarmacológicos, para considerar si el programa de Estrategias de Evaluación y Mitigación de Riesgos para la *clozapina* debía continuar.

En la reunión, la FDA discutió los estudios observacionales sobre el riesgo de neutropenia causado por la *clozapina* [12, 13]. Una revisión de la literatura identificó 13 estudios publicados hasta julio de 2024 que mostraban que el uso de la *clozapina* se correlacionaba con un riesgo de neutropenia grave de alrededor del 1% (con una tasa de mortalidad de hasta el 6%, entre aquellos con neutropenia grave).

Otros estudios revisados por el comité asesor conjunto de la FDA incluyeron datos de decenas de miles de usuarios de *clozapina* que recopiló un hospital universitario de Massachusetts, el Sistema Centinela de la FDA y el Departamento de Asuntos de los Veteranos (en inglés Veteran Affairs VA). Por ejemplo, el estudio del VA mostró que entre 6.488 pacientes ambulatorios que entre 1999 y 2023 consumieron *clozapina* se observó neutropenia grave al tercer mes en 9,6 de cada 1.000 pacientes-año revisados, es decir, algo menos del 1%.

En respuesta a la nueva información, el comité votó 14 a 1 para recomendar que la FDA redujera el programa de Estrategias de Evaluación y Mitigación de Riesgos para la *clozapina*, lo que llevó a que la FDA decidiera eliminar el programa en febrero de 2025 [14].

Qué hacer

La *clozapina* solo la debe recetar un psiquiatra, u otro médico con experiencia en trastornos mentales graves, como parte de un tratamiento continuo. Su médico debe controlar su recuento

absoluto de neutrófilos antes del tratamiento, y posteriormente con la frecuencia descrita en la información para la prescripción. Póngase en contacto con su médico inmediatamente si experimenta signos o síntomas que pudieran indicar una infección grave [15].

Referencias

1. HLS Therapeutic (USA). Label: clozapine (CLOZARIL). January 2025. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/019758s106lbl.pdf. Accessed March 6, 2025.
2. *Ibid.*
3. Food and Drug Administration. Frequently asked questions | clozapine REMS modification. February 24, 2025. <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/frequently-asked-questions-clozapine-rems-modification>. Accessed March 6, 2025.
4. *Ibid.*
5. Fischer BA, Buchanan RW. Schizophrenia in adults: clinical features, assessment, and diagnosis. *UpToDate*. July 5, 2023.
6. Kane J, Rubio JM, Kishimoto T, Correll CU. Treatment-resistant schizophrenia. *UpToDate*. August 15, 2024.
7. HLS Therapeutic (USA). Label: clozapine (CLOZARIL). January 2025. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/019758s106lbl.pdf. Accessed March 6, 2025.
8. *Ibid.*
9. *Ibid.*
10. *Ibid.*
11. *Ibid.*
12. Food and Drug Administration. Transcripts for the joint meeting of the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee and the Psychopharmacologic Drug Advisory Committee. November 19, 2024. <https://www.fda.gov/media/185361/download>. Accessed March 6, 2025.
13. LaCivita C. Summary of the studies conducted for FDA's re-evaluation of the clozapine REMS. Drug Safety and Risk Management Advisory Committee and the Psychiatric Drugs Advisory Committee meeting. November 19, 2024. <https://www.fda.gov/media/183654/download>. Accessed March 6, 2025.
14. Duerr HA. FDA committees vote to dismiss clozapine REMS. *Psychiatric Times*. November 21, 2024.
15. HLS Therapeutic (USA). Label: clozapine (CLOZARIL). January 2025. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/019758s106lbl.pdf. Accessed March 6, 2025.

Inhibidores de testosterona. Conclusión de la revisión de medicamentos que contienen *finasterida* y *dutasterida*

(Review of medicines containing finasteride and dutasteride concluded)

EMA, PRAC Meeting Highlights, mayo de 2025

<https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-5-8-may-2025>

Traducido por Salud y Fármacos, Publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (3)

Tags: *finasterida* y *pensamientos suicidas*, *dutasterida* y *pensamientos suicidas*, ideación suicida asociada a inhibidores de testosterona 5-alfa reductasa (*finasterida* y *dutasterida*), disminución del deseo sexual relacionado con *finasterida*, disfunción eréctil relacionado con *finasterida*

- Concluye la revisión de medicamentos que contienen *finasterida* y *dutasterida*
- Tabletas de *finasterida* y *dutasterida*: Medidas para minimizar el riesgo de pensamientos suicidas

Tras una revisión de los datos disponibles sobre medicamentos que contienen *finasterida* y *dutasterida* en toda la UE, el Comité de Seguridad en Medicamentos (PRAC) de la EMA confirmó que la ideación suicida (pensamientos suicidas) es un efecto secundario del consumo de comprimidos de *finasterida* de 1 y 5 mg, pero concluyó que los beneficios de estos medicamentos siguen siendo superiores que sus riesgos para todos los usos aprobados. Se desconoce la frecuencia de este efecto secundario, lo que significa que no es posible estimarlo a partir de los datos disponibles.

La información sobre el producto de los medicamentos con *finasterida* ya incluye una advertencia sobre los cambios de humor, incluyendo depresión, estado de ánimo deprimido e ideación suicida. Los pacientes que experimenten cambios de humor deben consultar a un médico y si toman *finasterida* 1mg también deberían suspender el tratamiento.

La mayoría de los casos de ideación suicida se reportaron en personas que utilizaban 1 mg de *finasterida* para tratar la caída del cabello causada por las hormonas masculinas. La información del producto para la *finasterida* 1mg ahora también alertará a los pacientes sobre la necesidad de buscar atención médica si experimentan problemas con la función sexual (como disminución del deseo sexual o disfunción eréctil), pues se ha reportado que contribuye a alteraciones del estado de ánimo e ideación suicida en algunos pacientes.

En el envase de *finasterida* 1mg se incluirá una tarjeta para recordar al paciente sobre estos riesgos y orientarlo sobre las medidas que puede tomar.

Aunque los datos revisados no establecieron una relación entre la ideación suicida y la *dutasterida*, la *dutasterida* funciona de la misma manera que la *finasterida*. Por lo tanto, como medida de precaución también se añadirá la información sobre los cambios de humor observados con *finasterida* en la información de productos que contienen *dutasterida*.

La revisión no encontró evidencia que vincule la ideación suicida con los aerosoles cutáneos de *finasterida* y no se incluirá información nueva en la información sobre el producto de estos aerosoles.

Los comprimidos de *finasterida* de 1mg y el spray cutáneo de *finasterida* se utilizan para tratar la caída precoz del cabello causada por las hormonas masculinas, mientras que los comprimidos de *finasterida* de 5mg y las cápsulas de *dutasterida* de 0,5 mg se utilizan para tratar la hiperplasia prostática benigna, una condición en la que la próstata aumenta de tamaño y puede causar problemas para el flujo urinario.

Inmunoterapia. La FDA elimina las estrategias de evaluación y mitigación de riesgos (REMS) para las inmunoterapias de células T con receptores de antígeno quimérico autólogo (CAR-T) (FDA Eliminates Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS) for Autologous Chimeric Antigen Receptor (CAR) T cell Immunotherapies)
Comunicación de Seguridad de la FDA, 26 de Junio 2025

<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/fda-eliminates-risk-evaluation-and-mitigation-strategies-rems-autologous-chimeric-antigen-receptor>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28(3)

Tags: FDA elimina estrategias de evaluación y mitigación de riesgos de inmunoterapia CAR-T, actualizaciones etiquetado de inmunoterapias CAR-T, menos vigilancia para los CAR T

La FDA elimina las estrategias de evaluación y mitigación de riesgos (REMS) para las inmunoterapias de células T con receptores de antígeno quimérico autólogo (CAR)

Se han eliminado las Estrategias de Evaluación y Mitigación de Riesgos (REMS) para las inmunoterapias de células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR) autólogos dirigidas contra BCMA y CD19 que se encuentran actualmente aprobadas, han sido eliminadas debido a que la FDA ha determinado que dichas estrategias ya no son necesarias para garantizar que los beneficios de estas inmunoterapias superen sus riesgos, y con el fin de reducir la carga que representa para el sistema de salud cumplir con los requisitos del REMS.

Antecedentes. Un REMS es un programa de seguridad que la FDA puede exigir para ciertos medicamentos con graves problemas de seguridad, con el fin de garantizar que los beneficios del medicamento superen sus riesgos. Las siguientes inmunoterapias autólogas de células CAR T dirigidas contra BCMA o CD19 actualmente aprobadas, estuvieron disponibles desde el momento de su aprobación inicial hasta junio de 2025 a través de un programa restringido bajo un REMS, debido al riesgo de síndrome de liberación de citocinas (SLC) y de toxicidad neurológica:

Abecma (*idecabtagene vicleucel*)
Breyanzi (*lisocabtagene maraleucel*)
Carvykti (*ciltacabtagene autoleucel*)

Kymriah (*tisagenlecleucel*)
Tecartus (*brexucabtagene autoleucel*)
Yescarta (*axicabtagene ciloleucel*)

Eliminación del REMS y actualizaciones al etiquetado/ficha técnica del producto. De conformidad con la sección 505-1(g)(4)(B) de la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos (FDCA), la FDA determinó que el REMS aprobado para estos productos se debe eliminar porque ya no se necesita un REMS para garantizar que los beneficios de las inmunoterapias de células CAR T mencionadas anteriormente superan sus riesgos, y se minimizan la carga que supone para el sistema de prestación de servicios de salud cumplir con REMS. Por lo tanto, se ha eliminado el requisito de que los hospitales que dispensan dichos productos, y las clínicas con las que se asocian, estén especialmente certificados y tengan acceso inmediato e in situ a *tocilizumab*.

Además, se actualizó el etiquetado/ficha técnica del producto para alinearse con la eliminación del REMS y agilizar el monitoreo del paciente tras la administración del producto. Específicamente la actualización del etiquetado incluyó la revisión del texto para monitorear a los pacientes durante al menos dos semanas, incluyendo el monitoreo diario durante al menos una semana; para indicar a los pacientes que permanezcan cerca de un centro de atención médica durante al menos dos semanas y para recomendar a los pacientes que eviten conducir durante dos semanas después de la administración del producto [Se actualizaron las Secciones 2 (Dosis y administración), 5 (Advertencias y precauciones), 17 (Información de asesoramiento para el paciente) de la Información de prescripción y la Guía del medicamento de EE UU].

La FDA espera que la eliminación del REMS y estas actualizaciones al etiquetado/ficha técnica contribuyan a mejorar el acceso a estos productos, especialmente para los pacientes que viven en zonas rurales, garantizando al mismo tiempo una administración segura y eficaz a los pacientes que los necesitan.

Dadas las directrices de gestión establecidas y la amplia experiencia de la comunidad médica hematológica y oncológica en el diagnóstico y la gestión de los riesgos de la liberación de citocinas y las toxicidades neurológicas de los productos de la clase de inmunoterapias de células CAR T autólogas dirigidas contra BCMA y CD19, la FDA ha determinado que el uso seguro y eficaz de las inmunoterapias de células CAR T para la población indicada se puede garantizar sin un REMS. La notificación de eventos adversos del síndrome de liberación de citocinas y toxicidad neurológica se ha mantenido estable.

La información sobre los riesgos de estas inmunoterapias de células CAR T se puede transmitir adecuadamente a través del etiquetado actual del producto, que incluye una advertencia destacada sobre los riesgos del síndrome de liberación de citocinas y toxicidades neurológicas, y las Guías de Medicamentos que forman parte del etiquetado aprobado.

Monitoreo de Seguridad. El monitoreo y la evaluación continuos de la seguridad de todos los productos biológicos, incluidas las inmunoterapias con células CAR T, son una prioridad para la FDA y mantenemos nuestro compromiso de informar al público cuando tengamos nueva información sobre estos productos.

Todas las inmunoterapias con células CAR T seguirán sujetas a un monitoreo de seguridad rutinario a través de los requisitos de notificación de eventos adversos de acuerdo con el Título 21 del Código de Regulaciones Federales (CFR), Sección 600.80.

Inmunoterapia. Farmacovigilancia Post comercialización: el giro regulatorio en inmunoterapia para el cáncer gástrico

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28(3)

Tags: aprobación acelerada de pembrolizumab sin restricción por biomarcador de expresión de PD-L1, nivolumab (Opdivo) junto con quimioterapia para cáncer gástrico, pembrolizumab no aporta beneficios a pacientes con tumores PD-L1 negativos

Inicialmente tanto el *nivolumab* como el *pembrolizumab*, fueron aprobados por la FDA en el año 2014 para el tratamiento del melanoma irresecable o metastásico [1, 2], independientemente de la expresión de PD-L1.

En septiembre de 2017 *pembrolizumab* (Keytruda) obtuvo la aprobación acelerada, para el adenocarcinoma gástrico o de la Unión Gastroesofágica (UGE) con expresión de PD-L1 (CPS > 0 = 1) [3]. Esta nueva indicación se aprobó mediante un proceso acelerado, y se basó en la tasa de respuesta tumoral y la durabilidad de esa respuesta. La aprobación regular para esta indicación dependía de la verificación del beneficio clínico en los ensayos confirmatorios [2].

La eliminación del REMS para estos productos no modifica los requisitos de la FDA para que los fabricantes realicen estudios observacionales de seguridad post comercialización para evaluar el riesgo de neoplasias malignas secundarias y la seguridad a largo plazo, dando seguimiento a los pacientes durante 15 años después de la administración del producto.

Nota de Salud y Fármacos: Mientras por una parte la FDA flexibiliza la farmacovigilancia de las inmunoterapias CAR T con la actualización del etiquetado para alinearla con la eliminación del REMS, el Comité de Evaluación de Riesgo de Farmacovigilancia de la EMA [1] (PRAC por sus siglas en inglés), identifica el riesgo de neoplasias malignas secundarias en pacientes tratados con este tipo de inmunoterapia. Se han notificado neoplasias malignas secundarias, originadas en células T desde semanas hasta varios años después de la administración de inmunoterapia CAR T.

En la Unión Europea (UE) se han aprobado seis productos de células CAR T: Abecma, Breyanzi, Carvykti, Kymriah, Tecartus y Yescarta. Estos medicamentos se utilizan para tratar cánceres hematológicos como la leucemia de células B, el linfoma de células B, el linfoma folicular, el mieloma múltiple y el linfoma de células del manto refractario o en recaída.

El PRAC ha concluido que pueden aparecer neoplasias malignas secundarias de origen en células T (un nuevo tipo de cáncer) tras el tratamiento con medicamentos de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR T), por lo que la información del producto y los planes de gestión de riesgos se actualizarán para incluir la nueva información sobre neoplasias malignas secundarias de origen en células T.

Referencia:

1. European Medicine Agency (EMA). Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Jun 14, 2025 <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-10-13-june-2024>

Posteriormente, tras el análisis de datos de subgrupos en múltiples ensayos clínicos fase 3, la FDA concluyó que los beneficios en supervivencia global eran mínimos o inexistentes en pacientes con tumores PD-L1 negativos. Los beneficios eran solo "intermedios" en aquellos pacientes con puntuaciones de PD-L1 inferiores a 10. Consecuentemente, la FDA declaró que no hay evidencia sólida que respalde el uso de inhibidores PD-1/PD-L1 en tumores con baja expresión de PD-L1.

El 26 de septiembre del 2024 la FDA publicó un Documento informativo [4] con el análisis y conclusiones de los miembros del Comité Asesor de Oncología sobre los Inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI) en pacientes con adenocarcinoma gástrico metastásico o irresecable HER2-negativo, donde notifican que:

- Los medicamentos aprobados por la FDA están indicados para su uso en toda la población de pacientes estudiada. Los análisis de subgrupos desempeñan un papel importante en la toma de

decisiones regulatorias para garantizar la consistencia del efecto del tratamiento en los subgrupos del estudio. Sin embargo, existen ejemplos de restricción a un subgrupo de pacientes a pesar de los resultados positivos del estudio en toda la población estudiada.

- La FDA ha aprobado los ICI en combinación con quimioterapia para el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma de Ga/UEG son independientes del estado de expresión de PD-L1. Sin embargo, tanto la FDA como en un metaanálisis (Yoon et al., 2022) se documentó el papel predictivo de la expresión de PD-L1, por lo que otorgar la aprobación para todos los pacientes aleatorizados no beneficia a los pacientes con tumores con baja expresión de PD-L1.
- La adición de Inhibidores de puntos de Control Inmunitario a la quimioterapia estándar para el tratamiento de pacientes con PD-L1 <1 no parece aportar beneficios.
- Los que más se benefician de la combinación son pacientes con PD-L1 ≥ 10 .
- El beneficio no está claro en pacientes con niveles de PD-L1 inferiores a 10; sin embargo, la interpretación de los datos es compleja.
- Si no se espera que los pacientes con baja o nula expresión de PD-L1 se beneficien según los datos disponibles, la administración de terapia anti-PD1 puede causar daños, incluyendo eventos adversos inmunitarios graves, además de una neoplasia maligna que puede afectar significativamente la calidad de vida del paciente.

En ese mismo documento informativo, la FDA proporcionó los resultados de los análisis preespecificados y exploratorios de eficacia para un rango de niveles de expresión de PD-L1, y señaló los factores importantes a tener en cuenta para evaluar la eficacia en estas poblaciones.

A la FDA le preocupa que la eficacia observada en poblaciones de pacientes definidas con diferentes umbrales de PD-L1 sea modesta, y que estos pacientes estén expuestos a la toxicidad adicional incremental de los ICI, lo que justifica un debate sobre el perfil riesgo-beneficio en una población de pacientes seleccionada por biomarcadores.

La FDA desea que el comité analice los riesgos y beneficios de añadir ICI a la quimioterapia según el estado de PD-L1, y si se debe modificar el etiquetado para que los pacientes se seleccionen según los niveles de PD-L1 (p. ej., PD-L1 ≥ 1 o PD-L1 ≥ 10 para el adenocarcinoma de Gástrico/UGE).

El documento también señala que, si se opta por modificar el etiquetado, podría contemplarse únicamente el plan específico de pruebas y el análisis estadístico de cada ensayo. Aunque esta opción es estadísticamente sólida, generaría valores de corte de PD-L1 distintos para cada fármaco, lo que dificultaría un abordaje terapéutico coherente en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UGE en EE UU, así como la realización de futuros ensayos clínicos para optimizar sus resultados. Como alternativa, se propone ajustar el etiquetado a partir del análisis global de todos los datos disponibles, con el fin de definir un

valor de corte único que tenga en cuenta las diferencias entre las pruebas de PD-L1 existentes.

La decisión de la FDA representa un avance importante en la farmacovigilancia post comercialización, en línea con el principio de protección de los pacientes frente a tratamientos de alto costo y beneficio clínico incierto.

Esta medida protege la salud de los pacientes al evitar la exposición innecesaria a inmunoterapias que, en ausencia de expresión de PD-L1, no ofrecen beneficios significativos y en cambio pueden inducir toxicidades inmunomediadas potencialmente graves.

Promover la utilización de sistemas de puntuación para PD-L1 sensibles como CPS (por su sigla en inglés *Combined Positive Score*) mejora el criterio de elegibilidad para seleccionar a los pacientes que, con mayor probabilidad, podrían beneficiarse de la inmunoterapia.

Por otra parte, esta nueva indicación plantea desafíos para América Latina, donde las decisiones regulatorias locales muchas veces replican las de la FDA, sin hacer una evaluación crítica de las circunstancias locales, porque no siempre hay acceso efectivo a pruebas de PD-L1 confiables y/o con la rigurosidad de precisión requerida, y hay problemas de infraestructura y con la idoneidad y experticia del recurso humano.

Revisar y corregir aprobaciones previas que no habían tenido en cuenta la heterogeneidad de respuesta por biomarcador, es un precedente regulatorio importante en el monitoreo post comercialización y al mismo tiempo evidencia la falla inicial en la regulación al permitir aprobaciones sin segmentación por PD-L1, lo cual expuso durante años a pacientes y a sistemas de salud a intervenciones de alto costo y de dudosa efectividad en ciertos subgrupos.

La modificación de la indicación de inhibidores de PD-1 reduce el número de pacientes a los que podrían prescribirse *pembrolizumab*. Merck señaló, en base a los patrones de distribución de pacientes en su ensayo de fase 3, que un punto de corte de selección con puntuaciones de expresión de PD-L1 inferiores a 10 excluiría a aproximadamente el 65 % de los nuevos pacientes con cáncer gástrico HER2-negativo, según el propio informe de la compañía [4].

Referencias:

1. U.S. Food & Drug Administration. Aspectos destacados de la información de indicaciones de prescripción *Nivolumab* (Opdivo) 2014-2024.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/125554s127lbl.pdf
2. U.S. Food & Drug Administration. Aspectos destacados de la información de indicaciones de prescripción *Pembrolizumab* (Keytruda) 2014-2024.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/125514s161lbl.pdf
3. U.S. Food & Drug Administration. FDA grants accelerated approval to pembrolizumab for advanced gastric cancer. Sep 22, 2017.
<https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-pembrolizumab-advanced-gastric-cancer>
4. Liu, A. Ahead of adcomm, FDA challenges broad use of PD-1 drugs in stomach cancer patients. Fierce Pharma. Sep 24, 2024.

<https://www.fiercepharma.com/pharma/ahead-adcomm-fda-challenges-pd-1-drug-classes-broad-use-stomach-cancer-patients>

Modafinilo. Toxicidad embriofetal y malformaciones congénitas asociadas a *modafinilo* y *armodafinilo*

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025;28(3)

Tags: advertencia de recuadro (*boxed warnings*) en productos con *modafinilo*, efectos adversos de NUVIGIL, seguridad de *modafinilo*, toxicidad embriofetal *modafinilo* y *armodafinilo*, malformaciones congénitas por exposición intrauterina a medicamentos

El 28 de mayo de 2025 la organización Public Citizen presentó una petición formal a la FDA solicitando medidas regulatorias urgentes para proteger la salud reproductiva de las mujeres en edad fértil expuestas al *modafinilo* (Provigil y genéricos) y *armodafinilo* (Nuvigil y genéricos).

La petición exige que la FDA contraindique el uso de estos medicamentos durante el embarazo y en mujeres con capacidad reproductiva que no utilicen métodos anticonceptivos no hormonales eficaces. Asimismo, se solicita que se incluyan advertencias de recuadro (*boxed warnings*) en el etiquetado/ficha técnica de ambos medicamentos, alertando sobre el riesgo significativo de toxicidad embriofetal y de malformaciones congénitas.

La solicitud se fundamenta en evidencia científica proveniente de estudios en animales que han demostrado toxicidad durante el desarrollo fetal, incluyendo reabsorciones embrionarias, alteraciones viscerales y esqueléticas y disminución del peso fetal. Aunque por razones éticas no se han hecho ensayos clínicos en mujeres embarazadas, múltiples estudios observacionales y datos de la vigilancia post comercialización refuerzan la preocupación.

Los resultados preliminares del Registro de Embarazos de la FDA, obligatorio para estos fármacos, indican una incidencia de malformaciones congénitas mayores entre el 13 y el 17% de los nacimientos de bebés expuestos, muy por encima del 3% observado en la población general. Entre las anomalías más comunes figuran las cardiopatías congénitas, microcefalia, hipospadias y tortícolis congénita.

Algunos estudios observacionales realizados en Dinamarca, Reino Unido y otros países han identificado riesgos similares. En ciertos análisis, las mujeres que tomaron *modafinilo* durante el primer trimestre del embarazo presentaron una probabilidad significativamente mayor de tener bebés con malformaciones en comparación con aquellas no expuestas o tratadas con otros estimulantes.

Además, se señala que ha aumentado el uso de estos medicamentos para indicaciones no aprobadas (*off-label*), como el tratamiento del TDAH, fatiga crónica, depresión, esclerosis múltiple y otros trastornos neurológicos o psiquiátricos, lo cual expone a un grupo más amplio de mujeres en edad fértil que podrían no estar utilizando anticonceptivos adecuados o desconocen que están embarazadas, especialmente en las primeras semanas de gestación, cuando el riesgo de daño fetal es mayor.

También se advierte que tanto el *modafinilo* como el *armodafinilo* reducen la eficacia de los anticonceptivos hormonales al inducir las enzimas hepáticas y acelerar su metabolismo, lo que puede provocar embarazos no planificados incluso en mujeres que utilizan métodos anticonceptivos. Esto refuerza la necesidad de exigir métodos anticonceptivos no hormonales (como DIU o preservativos) en mujeres tratadas con estos medicamentos.

A pesar de la amplia evidencia acumulada, la FDA aún no ha tomado acciones regulatorias firmes. En cambio, autoridades sanitarias de países como Australia, Canadá, Irlanda y el Reino Unido ya han contraindicado el uso de *modafinilo* durante el embarazo y han exigido el uso obligatorio de anticonceptivos no hormonales efectivos por las mujeres en edad fértil. Estos países han actualizado los etiquetados/fichas técnicas, han emitido alertas de seguridad y han enviado comunicaciones directas a profesionales de la salud.

Public Citizen considera que la falta de acción por parte de la FDA pone en riesgo la salud pública y contraviene el principio de precaución, recordando que la legislación estadounidense permite exigir cambios urgentes en el etiquetado cuando existe evidencia razonable de riesgo, incluso sin certeza absoluta sobre la causalidad.

El Dr. David Hackney, especialista en medicina materno-fetal de la Universidad Case Western Reserve en Cleveland, afirmó que: "En general, diría que es mejor evitar estos medicamentos durante el embarazo y, como mínimo, se debe informar sobre las preocupaciones existentes y su posible asociación con anomalías congénitas a las pacientes embarazadas o a las personas que podrían quedarse embarazadas que los consumen" y añadió que "es razonable reforzar las advertencias y educar a los profesionales de la salud y al público" [1].

Nikki Zite, MD, MPH, ginecóloga obstetra de la Facultad de Medicina de la Universidad de Tennessee en Knoxville dijo que: "Es necesario que las personas sean conscientes de que muchos medicamentos reducen la eficacia de los anticonceptivos, y de que cuando se consumen medicamentos sin receta médica se exponen al riesgo de que el bebé nazca con defectos congénitos; esa es una mala combinación" [1].

En conclusión, Public Citizen insta a la FDA a emitir de inmediato una contraindicación formal para el uso de *modafinilo* y *armodafinilo* durante el embarazo y en mujeres que puedan quedar embarazadas que no utilizan anticoncepción no hormonales efectivos, así como a incorporar una advertencia clara y destacada en el etiquetado de estos productos. Esto es necesario y urgente para evitar daños graves al feto y para garantizar decisiones informadas por parte de pacientes y profesionales de la salud.

Fuente original:

Public Citizen. Petición de la FDA para exigir la contraindicación del uso de *modafinilo* (PROVIGIL y genéricos) y *armodafinilo* (NUVIGIL) durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilizan anticonceptivos no hormonales eficaces, y para añadir advertencias en recuadro sobre la posible toxicidad embriofetal de ambos fármacos. <https://www.citizen.org/wp-content/uploads/2735.pdf>

Referencia relacionada:

1. Robertson, R. These Two Stimulants Should Be Contraindicated During Pregnancy, Group Says. Medpage Today, May 29, 2025. <https://www.medpagetoday.com/obgyn/pregnancy/115812>

Reacciones Adversas

Hepatotoxicidad. Daño hepático inducido por medicamentos

M. Arrieche, D. Bentancor, S. Cabral.

Unidad Académica de Farmacología y Terapéutica

Boletín farmacológico, Vol 16(2). Junio de 2025.

<https://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/images/Hepatotoxicidad.pdf>

Resumen

La lesión hepática inducida por medicamentos (DILI en inglés *Drug-Induced Liver Injury*) es una causa frecuente de daño hepático responsable de hasta 10% de los casos de ictericia o hepatitis. Esta reacción adversa puede presentarse como enfermedad aguda o crónica y su diagnóstico es de exclusión debido a la ausencia de biomarcadores específicos.

Las DILI se clasifican en intrínsecas (predecibles y dosis-dependientes) e idiosincráticas, que dependen de factores individuales del paciente, y pueden ser inmunoalérgicas o metabólicas.

Las manifestaciones clínicas varían desde alteraciones asintomáticas hasta la insuficiencia hepática fulminante. El diagnóstico se apoya en criterios bioquímicos que permiten clasificar el tipo de daño como hepatocelular, colestásico o mixto.

Algunos fármacos asociados con mayor frecuencia a hepatotoxicidad incluyen el *paracetamol*, la *isoniazida* y la *amoxicilina-ácido clavulánico*. Entre los factores de riesgo figuran la edad, el sexo y comorbilidades como el uso concomitante de otros fármacos y ciertas características del medicamento como metabolismo hepático extenso o generación de metabolitos tóxicos.

Herramientas como LiverTox® y el algoritmo RUCAM permiten valorar la causalidad entre el medicamento y el daño hepático.

El reconocimiento oportuno de DILI es clave para prevenir consecuencias graves.

Hay que recordar que ante la sospecha de una reacción adversa existe un sistema nacional de farmacovigilancia del Ministerio de Salud Pública de Uruguay donde pueden ser reportadas.

Hiper glucemia. Fármacos que pueden elevar los niveles de glucosa en sangre (*Drugs That Can Raise Blood Glucose Levels*) *Worst Pills, Best Pills*. Junio de 2025

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (3)

Tags: hiperglucemia por fluoroquinolonas, retiro de gatifloxacina, gatifloxacina y glucemia, fenitoína e insulina, ácido valproico e hiperglucemia, clozapina e hiperglucemia, olanzapina y aumento de peso, diabetes de nueva aparición asociado a estatinas y tiazidas, anticonceptivos orales y resistencia a la insulina

Un nivel anormalmente alto de glucosa en sangre (hiperglucemia) en ayunas, definido como al menos 126 miligramos de glucosa por decilitro en dos análisis distintos, es un indicador clave de la diabetes mellitus [1], que si no se controla adecuadamente puede ocasionar graves complicaciones de salud.

Muchos fármacos pueden provocar hiperglucemia por diversos mecanismos, como la reducción de la síntesis de insulina o de la sensibilidad de los tejidos a la insulina, una situación que se denomina hiperglucemia inducida por fármacos.

La hiperglucemia inducida por fármacos se puede producir en individuos que previamente tenían niveles normales de glucosa en sangre (un estado que suele ser reversible). También puede

exacerbar la hiperglucemia en individuos con diabetes preexistente [2].

A continuación, se describen algunos de los principales fármacos que pueden causar hiperglucemia inducida por medicamentos. Infórmese sobre estos fármacos para que pueda protegerse a sí mismo y a sus seres queridos de este efecto adverso.

Antibióticos

Las fluoroquinolonas, un grupo de antibióticos de amplio espectro que incluye a la *ciprofloxacina* (Cipro y genéricos), la *levofloxacina* (solo en genéricos) y la *ofloxacina* (solo en genéricos), son la única clase de antibióticos que se relaciona sistemáticamente con la hiperglucemia inducida por fármacos, en algunos pacientes [3]. Normalmente, si aparecen signos o síntomas de alteraciones de la glucosa durante su uso se recomienda suspender estos fármacos.

En 2006, el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen solicitó a la FDA que prohibiera la fluoroquinolona *gatifloxacina* (Tequin), porque provoca tanto hiperglucemia como hipoglucemia (niveles bajos de glucosa en sangre), más que

cualquier otra fluoroquinolona. En 2008, la FDA determinó que se retirara la *gatifloxacin* del mercado estadounidense por motivos de seguridad o eficacia [4].

Anticonvulsivos

La *fenitoína* (Dilantin, Phenytek y genéricos), un anticonvulsivo utilizado frecuentemente contra la epilepsia puede causar hiperglucemia porque inhibe la liberación de insulina [5]. Además, el fármaco antiepiléptico y estabilizador del estado de ánimo, *ácido valproico* (solo en genéricos), está relacionado con la hiperglucemia tanto en adultos como en niños [6]. Por ejemplo, un estudio demostró que el 45% de los niños con epilepsia que recibían monoterapia con *ácido valproico*, presentaban indicios de aumento de la glucosa en ayunas o alteración de la tolerancia a la glucosa, a los dos años de haber empezado a tomar el fármaco [7].

Antipsicóticos

La hiperglucemia se puede producir ocasionalmente con el uso de antipsicóticos de primera generación (típicos), como la *clorpromazina* (solo en genéricos) [8].

Sin embargo, el riesgo de hiperglucemia es significativamente mayor con los antipsicóticos de segunda generación (atípicos), especialmente la *clozapina* (Clozaril, Versacloz y genéricos) y la *olanzapina* (Zyprexa y genéricos). En general, estos fármacos también aumentan el riesgo de anomalías metabólicas como el aumento de peso.

Betabloqueantes

Los betabloqueantes como el *propranolol* (Hemangeol, Inderal LA, Innopran XL y genéricos), el *metoprolol* (Kaspargo Sprinkle, Lopressor, Toprol-XL y genéricos) y el *atenolol* (Tenormin y genéricos), se utilizan para tratar ciertos trastornos del ritmo cardíaco potencialmente mortales, incluyendo la taquicardia ventricular. En pacientes con diabetes, estos fármacos pueden aumentar los niveles de glucosa en sangre en ayunas [9].

Se ha comprobado que ciertos betabloqueantes, como el *atenolol*, también contribuyen al desarrollo de la diabetes o a empeorar la hiperglucemia en individuos con obesidad, durante las primeras nueve semanas de tratamiento.

Ciertos antirretrovirales

Los inhibidores de la proteasa como el *nelfinavir* (Viracept) y el *ritonavir* (Norvir y genéricos), son terapias importantes para tratar la infección por VIH [10]. Estos fármacos se suelen asociar a una hiperglucemia transitoria. Se ha demostrado que los inhibidores de la proteasa también pueden provocar una elevación sostenida de los niveles de glucosa en sangre.

Glucocorticoides

Todos los glucocorticoides, a dosis superiores al equivalente de 7,5 miligramos al día de *prednisolona* (Orapred ODT, Pediapred, Prelone y genéricos) se han asociado con hiperglucemia.

La mayoría de los problemas de hiperglucemia se han notificado por el uso de glucocorticoides orales, como la *dexametasona* (Hemady y genéricos) y la *prednisona* (solo en genéricos).

Sin embargo, los glucocorticoides tópicos también pueden inducir una hiperglucemia grave, sobre todo si se aplican en dosis

elevadas sobre zonas extensas de piel dañada y bajo vendajes oclusivos.

Hipolipemiantes

La hiperglucemia y la diabetes de nueva aparición son efectos adversos bien conocidos de las estatinas, incluyendo la *pravastatina* (solo en genéricos) y la *rosuvastatina* (Crestor y genéricos) [11]. Cabe destacar que el riesgo de hiperglucemia asociado a estos fármacos parece ser ligeramente mayor con un tratamiento intensivo que con uno moderado [12].

Asimismo, se ha notificado la aparición de diabetes y un empeoramiento de la hiperglucemia con el uso de *niacina* (Niacor y genéricos), que está indicada para reducir los niveles de colesterol y el riesgo de infartos de miocardio recurrentes y no mortales, en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio previo y niveles elevados de colesterol [13].

Diuréticos tiazídicos y fármacos similares a las tiazidas

Las tiazidas (como la *hidroclorotiazida* [Inzirco, Microzide y genéricos]) y los fármacos similares a las tiazidas (como la *metolazona* [solo en genéricos]), que se suelen utilizar para controlar la hipertensión arterial, pueden provocar hiperglucemia y, en algunos casos, contribuir al desarrollo de diabetes de nueva aparición [14]. Sin embargo, estos riesgos se pueden reducir utilizando dosis más bajas de estos fármacos y corrigiendo cualquier descenso de los niveles de potasio en sangre (hipopotasemia) asociado al uso de estos medicamentos [15].

Otros fármacos

Las píldoras anticonceptivas que contienen estrógenos o progestina tienden a provocar hiperglucemia, lo que dificulta el control de los niveles de glucosa en sangre de las pacientes con diabetes [16]. Estos fármacos pueden provocar un aumento de peso, el cual también incrementa el riesgo de hiperglucemia porque provoca resistencia a la insulina.

Además, se ha demostrado que el uso de inmunosupresores cuando se hace un trasplante de órganos, como la *ciclosporina* (Gengraf, Neoral, Sandimmune y genéricos), el *sirolimus* (Rapamune y genéricos) y el *tacrolimus* (Astagraf XL, Envarsus XR, Prograf y genéricos) conlleva riesgo de sufrir hiperglucemia [17].

Los fármacos sintéticos de la hormona del crecimiento humana, como la *somatropina* (Accretropin, Genotropin, Humatrope, otros y biosimilares), también se han relacionado con el riesgo de hiperglucemia. Asimismo, los análogos de la somatostatina (la mayoría de los cuales se administran mediante inyección, principalmente para tratar la acromegalia [enfermedad causada por niveles anormalmente altos de la hormona del crecimiento en adultos]) también pueden provocar hiperglucemia. Algunos ejemplos de estos medicamentos son la *lanreotida* (Somatulina Depot y genéricos) y la *octreotida* (Bynfezia PEN, Mycapssa, Sandostatín y genéricos).

Qué hacer

Pregunte siempre a su médico sobre los efectos adversos que se pueden asociar a sus medicamentos y considere la posibilidad de hiperglucemia inducida por fármacos si de repente se presenta dicha alteración o una diabetes no controlada. Si cree que uno de

sus medicamentos está contribuyendo a su hiperglucemia, pida a su médico que le indique un medicamento diferente.

Si no hay otras alternativas, es posible reducir el riesgo de hiperglucemia inducida por fármacos tomando la menor dosis eficaz de tal medicamento, durante el menor tiempo posible, siguiendo las recomendaciones de su médico. En estos casos, es necesario someterse periódicamente a pruebas de detección de la diabetes.

Informe a su médico inmediatamente si presenta alguno de los síntomas asociados a niveles elevados de azúcar en sangre, incluyendo los siguientes:

- sentirse más cansado de lo habitual
- sensación de sed
- micción frecuente, especialmente por la noche
- pérdida de peso involuntaria

Tenga en cuenta que otros medicamentos que no se mencionan en este artículo también pueden desencadenar una hiperglucemia inducida por medicamentos. Por lo tanto, es importante que revise todos sus medicamentos regularmente con su médico, para minimizar este riesgo.

Haga ejercicio regularmente y mantenga una dieta sana y balanceada, para que los niveles de glucosa en sangre se mantengan normales.

Referencias

1. American Diabetes Associations. Blood glucose & A1C. Understanding diabetes diagnosis. <https://diabetes.org/about-diabetes/diagnosis>. Accessed April 9, 2025.
2. Robertson RP, Udler MS. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *UpToDate*. March 18, 2024.
3. Rehman A, Setter SM, Vue MH. Drug-induced glucose alterations part 2: Drug-induced hyperglycemia. *Diabetes Spectr*. 2011;24(4):234-238.

4. Lamb T. Drug injury watch. FDA: Tequin was withdrawn from U.S. market "for reasons of safety or effectiveness. September 10, 2008. <https://www.drug-injury.com/druginjurycom/2008/09/tequin-gatifloxacin-was-withdrawn-from-sale-for-reasons-of-safety-or-effectiveness--federal-register-september-9-2008-v.html>. Accessed April 9, 2025.
5. Gittoes NJL, Ayuk J, Ferner RE. Drug-induced diabetes. In: Holt RIG, Cockram CS, Flyvbjerg A, et al, eds. *Textbook of Diabetes*. Blackwell Publishing Ltd; 2010:265-278.
6. Fathallah N, Slim R, Larif S, et al. Drug-induced hyperglycaemia and diabetes. *Drug Saf*. 2015;38(12):1153-1168.
7. Verrotti A, Manco R, Agostinelli S, et al. The metabolic syndrome in overweight epileptic patients treated with valproic acid. *Epilepsia*. 2010;51(2):268-273.
8. Gittoes NJL, Ayuk J, Ferner RE. Drug-induced diabetes. In: Holt RIG, Cockram CS, Flyvbjerg A, et al, eds. *Textbook of Diabetes*. Blackwell Publishing Ltd; 2010:265-278.
9. Rehman A, Setter SM, Vue MH. Drug-induced glucose alterations part 2: Drug-induced hyperglycemia. *Diabetes Spectr*. 2011;24(4):234-238.
10. Gittoes NJL, Ayuk J, Ferner RE. Drug-induced diabetes. In: Holt RIG, Cockram CS, Flyvbjerg A, et al, eds. *Textbook of Diabetes*. Blackwell Publishing Ltd; 2010:265-278.
11. Fathallah N, Slim R, Larif S, et al. Drug-induced hyperglycaemia and diabetes. *Drug Saf*. 2015;38(12):1153-1168.
12. Rosenson RS. Statins: Actions, side effects, and administration. *UpToDate*. April 23, 2024.
13. Drug profile: Niacin (NIASPAN). October 31, 2024. <https://www.worstpills.org/monographs/view/194>. Accessed April 9, 2025.
14. Rehman A, Setter SM, Vue MH. Drug-induced glucose alterations part 2: Drug-induced hyperglycemia. *Diabetes Spectr*. 2011;24(4):234-238.
15. Gittoes NJL, Ayuk J, Ferner RE. Drug-induced diabetes. In: Holt RIG, Cockram CS, Flyvbjerg A, et al, eds. *Textbook of Diabetes*. Blackwell Publishing Ltd; 2010:265-278.
16. Centers for Disease Control and Prevention. Diabetes and hormonal birth control. August 8, 2024. <https://www.cdc.gov/diabetes/articles/diabetes-and-hormonal-birth-control.html>. Accessed April 9, 2025.
17. Fathallah N, Slim R, Larif S, et al. Drug-induced hyperglycaemia and diabetes. *Drug Saf*. 2015;38(12):1153-1168.

Acetazolamida: edema pulmonar agudo (*Acetazolamide: acute pulmonary oedema*)

Rev Prescrire 2025; 34 (270): 134

Traducido por Salud y Fármacos, *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (3)

Tags: edema pulmonar por acetazolamida, muertes por edema pulmonar agudo

En 2024 un equipo francés investigó el edema pulmonar atribuido a la *acetazolamida* (Diamox), un diurético e inhibidor de la anhidrasa carbónica que se usa principalmente para reducir la presión intraocular [1,2]. Analizaron reportes registrados en la base de datos europea de farmacovigilancia. La vía de administración de la *acetazolamida* (que se reportó en el 84% de los casos) fue principalmente oral (55% de los casos) y, con menos frecuencia, intravenosa (6,5%). Los problemas para los que se usó fueron cirugía de cataratas (58%), glaucoma (19%) y alcalosis metabólica (3%).

En febrero de 2024, esta base de datos contenía 31 reportes de edema pulmonar atribuido a la *acetazolamida*. Los síntomas fueron los del síndrome de dificultad respiratoria aguda, con disnea, cianosis, hipotensión e hipoxia; 30 casos fueron graves. En más de la mitad de los casos, los pacientes habían recibido

una única dosis de 250 mg por vía oral al momento de la cirugía de cataratas. El intervalo hasta la aparición de los trastornos respiratorios fue de 10 a 90 minutos. En cinco casos, ocurrió un segundo episodio después de reanudar la *acetazolamida* [2].

Seis pacientes murieron. En cuatro de esos casos, el edema pulmonar ocurrió tras la administración oral de una única dosis de 250 mg de *acetazolamida*: en tres casos, después de la cirugía de cataratas, y en un caso, después de la cirugía de glaucoma. En los cuatro casos, la autopsia reveló la presencia de edema pulmonar.

El mecanismo postulado es una reacción de hipersensibilidad pulmonar aguda, posiblemente explicada por la estructura química de sulfonamida de la *acetazolamida* [2].

El edema pulmonar no cardiogénico agudo es una manifestación rara de las reacciones de hipersensibilidad que puede presentarse

de forma aislada, sin afectación cutánea, por ejemplo, como una reacción a los medios de contraste yodados [3].

A mediados de 2024 las autoridades europeas solicitaron que el edema pulmonar no cardiogénico se mencionara en el resumen de las características del producto (RCP) de los productos que contienen *acetazolamida* [4].

En la práctica, las reacciones de hipersensibilidad se pueden manifestar en una gran variedad de formas, incluso sin trastornos cutáneos. Cuando se presentan tales reacciones, es importante obtener una historia detallada de la medicación, para evitar

reanudar el medicamento culpable y causar la recurrencia de los trastornos respiratorios, que pueden ser mortales.

Referencias

1. Prescrire Rédaction "Acétazolamide oral" Interactions Médicamenteuses Prescrire 2025.
2. García M et al. "Acetazolamide-induced pulmonary oedema: A disproportionality analysis from the EudraVigilance database" *Br J Clin Pharmacol* 2024; online: 5 pages.
3. Yi KM and Li X "Fatal noncardiogenic pulmonary edema related to nonionic, iso-osmolar iodine contrast medium: one case report" *BMC Pulm Med* 2022; 22 (118): 4 pages.
4. EMA "PRAC recommendations on signals. Adopted at the 8-11 July 2024 PRAC meeting" 12 August 2024: 15 pages.

Agonistas de GLP-1. Aumentan casos de pancreatitis aguda en pacientes bajo tratamiento con Mounjaro, Ozempic y Wegovy

Salud y Fármacos
Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28(3)

Tags: los GLP 1 y la pancreatitis aguda, riesgo de daño pancreático asociado al uso de tirzepatida, daño pancreático por uso de semaglutida, pancreatitis aguda en pacientes que consumen GLP-1

Las autoridades sanitarias del Reino Unido han iniciado una investigación sobre los efectos secundarios de los medicamentos inyectables para la pérdida de peso y la diabetes (*tirzepatida* y *semaglutida*), tras un incremento en los reportes de pancreatitis aguda (inflamación repentina y potencialmente grave del páncreas) al programa de Tarjeta Amarilla de la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA).

Esta reacción adversa se ha relacionado con los fármacos GLP-1 (agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1), como Mounjaro, Ozempic y Wegovy entre otros. Según la MHRA se han recibido casi 400 reportes de pancreatitis aguda, casi la mitad de ellos relacionados con Mounjaro.

Más de una cuarta parte de los casos se notificaron en 2025, destacando 101 reportes con *tirzepatida* y 22 reportes con *semaglutida*. Aunque la pancreatitis figura como efecto adverso "poco común" en los prospectos de cada uno de estos fármacos (1 de cada 100 usuarios), algunos casos han sido mortales.

La MHRA ha invitado a estos pacientes a participar en un estudio Yellow Card Biobank, dirigido por Genomics England,

para investigar si existen factores genéticos que influyan en la aparición de estos efectos adversos. Se ha solicitado a los pacientes que informen sus casos y aporten muestras de saliva para análisis genético.

Por otra parte, las farmacéuticas Lilly y Novo Nordisk, afirman que la seguridad del paciente es una de sus prioridades, que colaboran con las autoridades regulatorias y que recomiendan usar estos medicamentos solo bajo prescripción y supervisión médica, y acogiéndose a las indicaciones terapéuticas aprobadas.

La investigación cobra especial relevancia dado el creciente uso de estos tratamientos y su potencial impacto económico y sanitario. Se estima que las reacciones adversas a medicamentos son responsables de 1 de cada 6 ingresos hospitalarios y cuestan al NHS más de £2.200 millones anuales. La MHRA señala que, en general, hasta un tercio de los eventos adversos a medicamentos se podrían prevenir mediante pruebas genéticas previas a la prescripción.

Fuente Original:

Bawden, A. Weight loss and diabetes jab users report pancreas problems. The Guardian, Health. Jun 26, 2025.
<https://www.theguardian.com/society/2025/jun/26/weight-loss-diabetes-jab-users-report-pancreas-problems>

Agonistas de GLP-1. Riesgo de embarazo en mujeres bajo tratamiento con agonistas GLP-1

Salud y Fármacos
Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (3)

Tags: incremento de embarazos no planificados en mujeres que consumen GLP-1, uso de agonistas GLP-1 y mayor probabilidad de embarazo, agonistas GLP-1 no deben administrarse durante el embarazo, no administrar GLP-1 durante la lactancia

La Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido (MHRA, por su sigla en inglés) emitió una advertencia dirigida a las mujeres que usan fármacos agonistas del receptor de la GLP-1 para la pérdida de peso como Ozempic, Wegovy, Mounjaro, Saxenda y Victoza, indicando que deben emplear métodos anticonceptivos altamente efectivos porque se ha observado un incremento de embarazos no planificados,

incluso con el uso de anticonceptivos orales [1]. Una noticia publicada en El Heraldillo ha hecho eco a dicha publicación [2].

Según El Heraldillo, la MHRA advierte que no se dispone de datos suficientes sobre la seguridad de estos medicamentos durante el embarazo, por lo que no se deben administrar a mujeres gestantes, que estén amamantando a sus hijos o intentando concebir, y las pacientes que resulten embarazadas deben suspenderlos de inmediato.

En particular, Mounjaro podría reducir la eficacia de los anticonceptivos orales, por lo que se recomienda el uso

complementario de preservativos. La MHRA subraya que estos medicamentos solo están aprobados para tratar condiciones médicas específicas y no se deben utilizar como soluciones estéticas o rápidas para adelgazar.

Por otro lado, Italia ha anunciado que reconocerá oficialmente la obesidad como enfermedad, con el objetivo de mejorar su abordaje médico y garantizar el acceso a tratamientos adecuados para las personas que la padecen.

Agonistas de GLP-1: depresión, pensamientos o comportamientos suicidas (continuación)

(GLP-1 agonists: depression, suicidal thoughts or behaviour (continued))

Prescrire International 2025; 34 (271): 158-161

Traducido por Salud y Fármacos, Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (3)

Tags: semaglutida y riesgo de depresión, GLP-1 y pensamientos suicidas e intentos de suicidio o suicidio, mayor incidencia de depresión entre personas tratadas con *sitagliptina*, GLP-1 y salud mental, *saxagliptina*, *liraglutida*

- A finales de 2023, en base a los resultados de ensayos clínicos aleatorizados doble ciego con *liraglutida* y a los datos de farmacovigilancia, parecía prudente considerar que los agonistas de GLP-1, como la *semaglutida* y la *liraglutida*, conllevan un riesgo de depresión, pensamientos suicidas, intentos de suicidio o suicidio. Debido a que la sensación de saciedad que inducen estos medicamentos está mediada por su acción sobre los receptores hipotalámicos del cerebro, es posible que produzcan efectos psiquiátricos. El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) inició un análisis para investigar estos posibles riesgos.
- En 2024, un análisis combinado de ensayos clínicos aleatorizados doble ciego con *semaglutida* para tratar la obesidad o el sobrepeso mostró una incidencia un poco más alta de pensamientos suicidas en los grupos *semaglutida* que en los grupos placebo: 0,3% versus 0,2%. En el ensayo clínico Select, con aproximadamente 17.600 pacientes con obesidad o sobrepeso, se reportaron cinco muertes por suicidio en el grupo *semaglutida*, versus tres en el grupo placebo. Estos datos concuerdan con los de los ensayos clínicos controlados con placebo de la *liraglutida* para tratar la obesidad o el sobrepeso.
- Un estudio epidemiológico basado en registros escandinavos mostró una incidencia un poco más alta de muertes por suicidio en pacientes que recibieron un agonista de GLP-1 que en los que recibieron una gliflozina. Las gliflozinas no se encuentran entre los medicamentos que conllevan un riesgo conocido de suicidio.
- Los estudios que usaron bases de datos de servicios médicos de España, EE UU y el Reino Unido mostraron un riesgo un poco más alto de pensamientos o comportamientos suicidas entre los pacientes que recibían un agonista de GLP-1 que entre los que recibían una gliflozina.
- Varios de estos estudios también mostraron que el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas asociados a los agonistas de GLP-1 es similar al de las gliptinas. En la década del 2000, ensayos clínicos aleatorizados comparativos

Fuente Original:

1. Pharmaceutical Technology. MHRA warns women using weight loss jabs must use effective contraception <https://www.pharmaceutical-technology.com/newsletters/mhra-warns-women-using-weight-loss-jabs-must-use-effective-contraception/>
2. Heraldo. Alertan a mujeres que usan Ozempic para perder peso: deben usar anticonceptivos efectivos y se desconoce el efecto en el bebé. Publicado 5 de junio de 2025. <https://www.heraldo.es/noticias/salud/2025/06/05/alerta-mujeres-inyectan-ozempic-farmacos-perder-peso-anticonceptivos-1829476.html>

mostraron una incidencia un poco más alta de depresión entre los tratados con *sitagliptina* y *saxagliptina* que entre los que recibieron un placebo.

- Algunos de los estudios sobre el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en adultos y adolescentes con obesidad que recibían un agonista de GLP-1 parecen sesgados. Sus resultados, que contradicen a los de los ensayos clínicos comparativos, no son convincentes.
- El PRAC completó su análisis en abril de 2024: llegó a la conclusión de que no se había establecido una relación causal entre los agonistas de GLP-1 y los pensamientos o comportamientos suicidas.
- La FDA no descartó la posibilidad de que exista una asociación, e inició varios estudios epidemiológicos; a comienzos de 2025, no se habían publicado los resultados.
- En la práctica, a comienzos de 2025, seguía siendo prudente considerar que los agonistas del receptor GLP-1, como la *semaglutida* y la *liraglutida*, pueden aumentar el riesgo de depresión, pensamientos suicidas, intentos de suicidio o suicidio.

A finales de 2023, basándonos en nuestro análisis de los datos de evaluaciones clínicas y de farmacovigilancia disponibles, y mientras esperábamos conocer los resultados de una revisión iniciada por el PRAC en julio de 2023, parecía prudente considerar que los agonistas de GLP-1, como la *semaglutida* y la *liraglutida*, conllevan un riesgo de depresión, pensamientos suicidas, intentos de suicidio o suicidio [1].

A comienzos de 2025, ¿qué más se sabe sobre estos riesgos? Este artículo revisa los datos nuevos principales que identificamos sobre este tema mediante nuestra búsqueda bibliográfica. Analizamos los datos de ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo y de estudios farmacoepidemiológicos de cohorte, sin importar si sus resultados parecían estadísticamente significativos o no, dada la gravedad de los trastornos en cuestión.

Excluimos los estudios basados en reportes de farmacovigilancia, ya que aportan evidencia de menor calidad.

Ensayos clínicos comparativos con *semaglutida*: pensamientos suicidas, al igual que con la *liraglutida*.

Un equipo internacional que incluyó a varios empleados de Novo Nordisk (la farmacéutica que comercializa la *semaglutida*), publicó un análisis de tres ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo de 68 semanas de duración en los que se administró *semaglutida* inyectable (en una dosis de 2,4 mg por semana) a un total de 3.377 pacientes con obesidad o sobrepeso, y un ensayo clínico de 104 semanas con 304 pacientes [2].

Se excluyó a los pacientes con antecedentes de enfermedad psiquiátrica grave como depresión mayor [2]. En los tres ensayos clínicos de 68 semanas se reportaron pensamientos suicidas en el 0,3% de los pacientes en los grupos *semaglutida*, versus el 0,2% en los grupos placebo (no se proveyó un análisis estadístico). En el ensayo clínico de 104 semanas con 304 pacientes, no se reportaron casos de pensamientos suicidas [2].

En 2024, se publicaron detalles sobre las muertes que ocurrieron en el ensayo clínico “Select” (*semaglutida* versus placebo) [3,4]. Este estudio incluyó a aproximadamente 17.600 pacientes sin diabetes, de 45 años o mayores, con enfermedades cardiovasculares (en la mayoría de los casos, infarto del miocardio previo) y obesidad o sobrepeso. Se reportaron cinco muertes por suicidio en el grupo *semaglutida*, versus tres en el grupo placebo (riesgo relativo, estimado del cociente de riesgo [HR], 1,7: intervalo de confianza del 95% [IC95]: 0,4-8,1) [4].

Estos datos concuerdan con el análisis de los ensayos clínicos con la *liraglutida* versus placebo para la obesidad o el sobrepeso, que mostró que el 0,3% de los pacientes en los grupos *liraglutida* tuvo pensamientos suicidas versus el 0,1% en los grupos placebo [1,2]. Los autores que realizaron el análisis de los cuatro ensayos clínicos con *semaglutida* mencionados arriba, señalaron que la obesidad misma se asocia a un aumento del riesgo de depresión. Sin embargo, tal hipótesis explicaría una disminución del riesgo de suicidio con la *semaglutida*, no un aumento [2].

Un equipo italiano publicó un metaanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo con agonistas de GLP-1 que se habían publicado hasta diciembre de 2023 [5]. Los autores no tomaron en cuenta un ensayo clínico con 2.254 pacientes publicado en 2017 en el que se reportaron pensamientos o comportamientos suicidas en ocho pacientes en el grupo *liraglutida*, versus uno en el grupo placebo [6]. Si bien los resultados de este metaanálisis se presentan como tranquilizadores (18 pacientes con pensamientos o comportamientos suicidas en los grupos de los agonistas de GLP-1, versus 19 en los grupos placebo), esta omisión los invalida [5,6].

Registros escandinavos: algunas muertes más por suicidio con un agonista de GLP-1 que con una gliflozina.

Un grupo escandinavo utilizó los registros que abarcan a toda la población de Suecia y Dinamarca para comparar la incidencia de muerte por suicidio en dos cohortes: una cohorte consistía en pacientes que habían empezado a tomar un agonista de GLP-1 y la otra incluyó a los que habían empezado a tomar un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2), o “gliflozina” [7].

Las gliflozinas no se encuentran entre los medicamentos que conllevan un riesgo conocido de suicidio. El estudio cubrió el período de 2013 a 2021. Se incluyó a los pacientes sin importar por qué se les había prescrito el agonista de GLP-1 o la gliflozina. Sin embargo, se excluyó a los pacientes tratados con *liraglutida* para la obesidad [7]. Los autores restringieron las cohortes a los pacientes que se habían emparejado por muchas características, pero no tomaron en cuenta el uso de medicamentos que conllevan un riesgo conocido de depresión, como los antiepilépticos, los antagonistas de estrógeno, los antiandrógenos, etc. [8].

La cohorte de “agonistas de GLP-1” consistió en 77.495 pacientes de Suecia y en 47.002 de Dinamarca, y la cohorte de las “gliflozinas” consistió en 108.881 pacientes de Suecia y en 65.155 de Dinamarca [7]. La mediana del seguimiento fue de 2,1 a 2,8 años, dependiendo del fármaco y del país [7].

La incidencia de muertes por suicidio en estos dos países fue de 0,2 a 0,3 por cada 1.000 personas-año en la cohorte de los agonistas de GLP-1, versus 0,18 a 0,19 en la cohorte de las gliflozinas: HR 0,9 (IC95: 0,5-1,9) en Dinamarca y 1,4 (IC95: 0,9-2,4) en Suecia.

Estas diferencias no son estadísticamente significativas, pero un HR mayor a 1 concuerda con los datos obtenidos en ensayos clínicos aleatorizados.

Datos de servicios médicos de España: incidencia más alta de pensamientos o comportamientos suicidas con agonistas de GLP-1 que con gliflozinas.

Se utilizó una base de datos de servicios médicos que cubre la región de Valencia (España) para estudiar los datos sobre adultos diabéticos obesos tratados con *metformina* que iniciaron el tratamiento con un agonista de GLP-1 (3.040 pacientes) o una gliflozina (11.627 pacientes) entre 2015 y 2021 [9]. Se dio seguimiento a la mitad de los pacientes durante al menos 2,7 años.

Tras tomar en cuenta ciertos factores de confusión (pero no el uso simultáneo de medicamentos que se sabe que aumentan el riesgo de depresión o de pensamientos o comportamientos suicidas), la incidencia de pensamientos o comportamientos suicidas fue de 0,9 por cada 1.000 personas-año en el grupo de los agonistas de GLP-1, versus 0,6 en el grupo de las gliflozinas, con un HR de 1,4 (IC95%: 0,5-3,6) [9]. Este resultado concuerda con los datos escandinavos mencionados arriba sobre las muertes por suicidio.

Datos de servicios médicos de EE UU: el riesgo no es más bajo que con las gliptinas.

Un equipo de EE UU investigó la incidencia de pensamientos o comportamientos suicidas asociados a los agonistas de GLP-1 en pacientes con diabetes tipo 2. Para ello utilizaron una muestra aleatoria de beneficiarios de Medicare, un programa federal de seguro médico público que cubre principalmente a personas de 65 años y mayores, durante el período 2016-2020 [10].

El equipo construyó cohortes de pacientes sin antecedentes conocidos de pensamientos o comportamientos suicidas que recibieron un agonista de GLP-1, una gliflozina o una gliptina por primera vez. Se los emparejó según varias características,

pero no según el uso de antiepilépticos, que se sabe que conllevan un riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas.

El HR para la comparación entre los agonistas de GLP-1 y las gliflozinas fue de 1,1 (IC95: 0,8-1,5). El HR de la comparación entre los agonistas de GLP-1 y las gliptinas fue de 0,9 (IC95: 0,7-1,2) [10].

Estas diferencias no son estadísticamente significativas, pero dado que, en la década del 2000, los ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo de las gliptinas mostraron un riesgo un poco mayor de depresión o de pensamientos o comportamientos suicidas en los grupos *sitagliptina* y *saxagliptina*, este resultado no avala la ausencia del riesgo de suicidio con los agonistas de GLP-1 [11,12].

Otro equipo de EE UU realizó un estudio similar para analizar el riesgo de depresión usando datos del sistema de servicios médicos de los veteranos [13]. El estudio incluyó a aproximadamente 140.000 pacientes con diabetes tipo 2 sin antecedentes conocidos de depresión ni prescripciones previas de antidepresivos: se les había prescrito por primera vez un agonista de GLP-1, una gliflozina o una gliptina entre 2013 y 2020.

Los autores estudiaron la incidencia de la depresión durante el año posterior a la primera prescripción [13]. Después de tomar en cuenta muchos factores de confusión, el riesgo relativo estimado para la comparación entre los agonistas de GLP-1 y las gliflozinas fue de 1,1 (IC95: 0,99-1,1) y de 1,02 (IC95: 0,97-1,07) para la comparación entre los agonistas de GLP-1 y las gliptinas.

Comparaciones sesgadas de la *semaglutida*.

Un grupo de EE UU estudió a la *semaglutida* usando datos agregados de muchos sistemas de servicios médicos de EE UU, que cubren aproximadamente a 100 millones de personas [14].

Identificaron a los pacientes que habían recibido la primera receta de *semaglutida* inyectable tras una consulta por sobrepeso u obesidad en 2021-2022. Estos pacientes no tenían antecedentes registrados de pensamientos suicidas ni una prescripción previa de agonistas de GLP-1. Los autores también identificaron a los pacientes que, durante ese mismo período, habían recibido un medicamento autorizado para tratar la obesidad o el sobrepeso que no fuera un agonista de GLP-1: varios de ellos conllevan un riesgo conocido de trastornos depresivos, como el *topiramato*, el *bupropión* o la *naltrexona* [8,15].

Se emparejó y comparó a un total de 52.783 pacientes a quienes se había prescrito *semaglutida* por primera vez con 52.783 pacientes a quienes se había prescrito otro medicamento para perder peso [14]. La edad promedio de los pacientes era de 50 años, el 32% tenía diabetes y el 38%, trastornos del estado de ánimo.

En el 71% de los registros no se especificó la marca comercial del producto con *semaglutida* que se prescribió, y en el 57% no se especificó la dosis, a pesar de que la *semaglutida* se comercializa bajo diferentes marcas para su uso en diferentes dosis, dependiendo de la indicación (para la diabetes o el sobrepeso).

Se dio seguimiento a los pacientes durante solo seis meses, a pesar de que, según el esquema para el aumento de la dosis que se incluye en la información para la prescripción en EE UU, se tarda al menos 16 semanas en alcanzar la dosis semanal de *semaglutida* recomendada para la pérdida de peso y al menos 12 semanas para alcanzar la dosis recomendada para la diabetes [15].

Se reportó que el 0,11% de los pacientes en el grupo *semaglutida* padeció pensamientos suicidas, versus el 0,43% en el grupo tratado con “otro medicamento”, con un HR de 0,3 (IC95: 0,2-0,4) [14].

Este resultado tiene una evidencia de baja calidad debido, en particular, a la gran cantidad de datos ausentes, la corta duración del seguimiento con una dosis estable y al hecho de que se comparó a la *semaglutida* con medicamentos que conllevan un riesgo conocido de trastornos depresivos. Los autores hicieron comparaciones del mismo tipo para el riesgo de recurrencia de los pensamientos suicidas, así como en los pacientes con diabetes, pero estos resultados también constituyen evidencia de muy baja calidad.

Basándose en datos de EE UU del mismo tipo, otro equipo comparó dos cohortes de 4.223 adultos con diabetes tipo 2 expuestos a la *semaglutida* o a la *tirzepatida*, un agonista de GLP-1 y del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) [16]. Se reportaron pensamientos o comportamientos suicidas durante el período de seguimiento de 12 meses, sin una diferencia estadísticamente significativa entre las dos cohortes. Es aceptable y prudente considerar que la *tirzepatida* también conlleva este riesgo, dado que, en parte, su mecanismo de acción es igual al de los agonistas de GLP-1.

Adolescentes con obesidad: estudio epidemiológico sesgado.

Dos autores estudiaron la incidencia de pensamientos y comportamientos suicidas en adolescentes obesos de 12 a 18 años a quienes se prescribió por primera vez un agonista de GLP-1 entre 2019 y 2024 [17]. Los autores usaron los datos agregados de aproximadamente 100 sistemas de seguros médicos, principalmente de Europa y EE UU. La organización que provee estos datos agregados también aportó los que se usaron para las comparaciones mencionadas arriba entre la *semaglutida* y otros medicamentos para la obesidad (y la diabetes), que se vieron afectados en particular por la cantidad de datos ausentes [14].

Los autores establecieron una cohorte de controles, que consistió en adolescentes obesos a quienes se había recomendado una intervención conductual (dieta y estilo de vida), sin un agonista de GLP-1 [17]. Hubo 3.456 pacientes en cada una de las dos cohortes estudiadas, a quienes se emparejó según muchas características. Sin embargo, los trastornos de la salud mental (como depresión, trastornos del estado de ánimo o ansiedad) fueron un poco menos frecuentes en la cohorte de los agonistas de GLP-1, así como la exposición a antidepresivos, lo que reduce la calidad de la evidencia que aportan los resultados. Se dio seguimiento a los pacientes durante un año.

La incidencia de pensamientos o comportamientos suicidas fue del 1,45% en la cohorte de los agonistas de GLP-1, versus el 2,26% en la cohorte control, con un HR de 0,67 (IC95: 0,50-0,95).

Se obtuvieron resultados muy diferentes en el principal ensayo clínico de doble ciego controlado con placebo con *liraglutida* en adolescentes obesos, que mostró una incidencia más alta de depresión en el grupo *liraglutida* que en el grupo placebo: 4% versus 2,4% [18].

PRAC europeo: una decisión basada principalmente en un estudio de cohorte británico.

En abril de 2024, el PRAC terminó la revisión que había iniciado en 2023: llegó a la conclusión de que no se había establecido una relación causal entre los agonistas de GLP-1 y los pensamientos suicidas [19]. El PRAC basó su decisión, en particular, en un estudio en pacientes que recibieron tratamiento para la diabetes tipo 2, usando datos de la base de datos de un servicio médico británico [20].

Se comparó a 6.027 pacientes a quienes se había prescrito un agonista de GLP-1 por primera vez entre 2013 y 2023, con 20.855 pacientes a quienes se había prescrito una gliflozina por primera vez durante el mismo período. El criterio principal de valoración fue un primer episodio de pensamientos o comportamientos suicidas o de autolesión. Se tomaron en cuenta aproximadamente 20 factores de confusión, pero no se incluyó la prescripción de antiepilépticos o de betabloqueantes (que también conllevan un riesgo de depresión) [8].

La incidencia ajustada fue de 0,4 eventos por cada 100 personas-año (IC95: 0,3-0,4) en la cohorte del agonista de GLP-1, versus 0,3 en la cohorte de la gliflozina (IC95: 0,3-0,4), y el HR fue de 1,10 (IC95: 0,9-1,4). Al restringir la comparación a los pacientes con diabetes y obesidad, el HR ajustado fue de 1,3 (IC95: 1,02-1,7). Los comportamientos de autolesión representaron una proporción baja de estos eventos.

En septiembre de 2024, la agencia reguladora del Reino Unido (MHRA) concordó con las conclusiones del PRAC, sin presentar ningún dato [21].

Revisión de la FDA: seguía en curso a comienzos de 2025.

En enero de 2024, la FDA de EE UU consideró que los datos disponibles no demostraban que hubiera una relación causal entre los agonistas de GLP-1 y los pensamientos o comportamientos suicidas, pero tampoco descartaron la posibilidad de que existiera [22].

La FDA decidió que se hicieran dos estudios epidemiológicos basados en datos de 2015 a 2023: un estudio, iniciado en marzo de 2024, sobre la incidencia de comportamientos suicidas (autolesión intencional) en pacientes tratados por obesidad, comparando a los expuestos a agonistas de GLP-1 con los expuestos a otros medicamentos para perder peso; y un estudio, iniciado en mayo de 2024, sobre la incidencia de comportamientos suicidas (autolesión intencional) entre los pacientes tratados para la diabetes tipo 2, comparando a los expuestos a agonistas de GLP-1 versus gliflozinas versus gliptinas [23,24]. A comienzos de 2025, no se habían publicado los resultados de estos estudios.

En la práctica, es prudente considerar que los agonistas de GLP-1 aumentan el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas.

En 2024, los ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo de la *semaglutida* para el exceso de peso demostraron un pequeño aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en los grupos *semaglutida*, como ya se había descrito con la *liraglutida*.

Los resultados de los estudios epidemiológicos más rigurosos dejan ver el mismo efecto, aunque no haya una diferencia estadísticamente significativa. En la práctica, es prudente tomar en cuenta estos datos cuando se considera exponer a los pacientes a un agonista de GLP-1 como la *semaglutida* o la *liraglutida*, o la *tirzepatida*, que en parte tiene el mismo mecanismo de acción que los agonistas de GLP-1.

Sin esperar a que estos riesgos se mencionen claramente en los RCP, es prudente evitar el uso de estos medicamentos en pacientes con antecedentes conocidos de depresión o de pensamientos o comportamientos suicidas. También es prudente advertir a la familia o a los cuidadores de los pacientes sobre estos riesgos, y discontinuar inmediatamente el tratamiento si se presentan signos clínicos alarmantes.

Revisión producida de manera colectiva por el equipo editorial de Prescrire sin conflictos de interés

Búsqueda bibliográfica y metodología

Nuestra búsqueda bibliográfica se basó en un escrutinio prospectivo continuo, en la biblioteca de Prescrire, de los contenidos de las publicaciones internacionales importantes y de los boletines que son miembro de la Sociedad Internacional de Boletines de Medicamentos (ISDB). También hicimos búsquedas en las bases de datos Embase (1996-semana 45 de 2024), Medline (1946-13 de noviembre de 2024) y la biblioteca Cochrane (CDSR número 11; Central 2024 número 11), los sitios en línea de la ANSM, la EMA, la ENCePP y la FDA, y el registro de ensayos clínicos ClinicalTrials.gov, hasta el 14 de noviembre de 2024. Esta revisión se preparó usando la metodología habitual de Prescrire, que incluye la verificación de la selección de los documentos y su análisis, revisión externa y múltiples controles de calidad.

1. Prescrire Editorial Staff “GLP-1 agonists: depression, suicidal thoughts or behaviour?” *Prescrire Int* 2024; **33** (258): 103-105.
2. Wadden TA et al. “Psychiatric safety of semaglutide for weight management in people without known major psychopathology. Post hoc analysis of the STEP 1, 2, 3, and 5 trials” *JAMA Intern Med* 3 September 2024; online: 11 pages + supplemental online content: 30 pages.
3. Prescrire Editorial Staff “Semaglutide in secondary cardiovascular prevention in overweight or obese patients” *Prescrire Int* 2024; **33** (260): 157-158.
4. Scirica BM et al. “The effect of semaglutide on mortality and COVID-19-related deaths: An analysis from the SELECT trial” *J Am Coll Cardiol* 2024; **84** (17): 1632- 1642 + supplemental material: 31 pages.
5. Silverii GA et al. “Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and mental health: A meta-analysis of randomized controlled trials” *Diabetes Obes Metab* 2024; **26** (6): 2505-2508 + supplementary appendix: 16 pages.
6. Le Roux CW et al. “3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial” *Lancet* 2017; **389**: 1399-1409 + supplementary appendix: 49 pages.

7. Ueda P et al. "GLP-1 receptor agonist use and risk of suicide death" *JAMA Intern Med* 2024; online: 12 pages + supplemental online content: 22 pages.
8. Prescrire Rédaction "Fiche E19d. Dépressions médicamenteuses" Interactions Médicamenteuses Prescrire 2025.
9. Hurtado I et al. "Association of glucagon-like peptide-1 receptor agonists with suicidal ideation and self-injury in individuals with diabetes and obesity: a propensity-weighted, population-based cohort study" *Diabetologia* 6 August 2024; online: 10 pages + electronic supplementary material: 11 pages.
10. Tang H et al. "Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk for suicidal ideation and behaviors in U.S. older adults with type 2 diabetes: A target trial emulation study" *Ann Intern Med* 2024; **77** (8): 13 pages + supplementary material: 17 pages.
11. Prescrire Editorial Staff "Sitagliptin. Type 2 diabetes: limited efficacy, too many unknown risks" *Prescrire Int* 2008; **17** (93): 12-15.
12. Prescrire Editorial Staff "Saxagliptin. No more effective than other gliptins, but a high potential for drug interactions" *Prescrire Int* 2011; **20** (113): 33-37.
13. Tagliapietra GA et al. "Glucagon-like peptide receptor agonists and risk for depression" *Prim Care Diabetes* 2024; **18** (4): 422-426 + supplemental table 1: 1 page.
14. Wang W et al. "Association of semaglutide with risk of suicidal ideation in a real-world cohort" *Nat Med* 2024; **30**: 168-176.
15. US FDA "Full prescribing information-Wegovy" March 2024 + "Full prescribing information-Ozempic" September 2023 + "Full prescribing information-Wellbutrin" April 2024.
16. Anson M et al. "Incidence of new onset type 2 diabetes in adults living with obesity treated with tirzepatide or semaglutide: real world evidence from an international retrospective cohort study" *EClinicalMedicine* 2024; **75**; online: 12 pages.
17. Kerem L and Stokar J "Risk of suicidal ideation or attempts in adolescents with obesity treated with GLP1 receptor agonists" *JAMA Pediatr* 2024; online: 9 pages + supplemental online content: 2 pages.
18. Prescrire Editorial Staff "Liraglutide (Saxenda®) in obesity in adolescents" *Prescrire Int* 2022; **31** (242): 260-261.
19. EMA "Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of PRAC meeting on 08-11 April 2024" EMA/PRAC/262385/2024 11 June 2024.
20. EMA "Final study report. Association between exposure to GLP-1 receptor agonists and risk of suicide-related and self-harm-related events. Including post hoc analyses" 16 February 2024: 64 pages.
21. MHRA "MHRA finds evidence does not support a link between Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) receptor agonists and suicidal and self-injurious thoughts and actions" 4 September 2024: 1 page.
22. FDA "Update on FDA's ongoing evaluation of reports of suicidal thoughts or actions in patients taking a certain type of medicines approved for type 2 diabetes and obesity. Preliminary evaluation does not suggest a causal link. FDA Drug Safety Communication" 11 January 2024: 2 pages.
23. Sentinel Initiative "Intentional self-harm following Glucagon-Like Peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RA) use in patients with obesity: A descriptive analysis" 22 July 2024. www.sentinelinitiative.org accessed 25 October 2024: 1 page.
24. Sentinel Initiative "Intentional self-harm following Glucagon-Like Peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RA) use in patients with diabetes: An inverse probability of treatment weighting analysis" 22 July 2024. www.sentinelinitiative.org accessed 25 October 2024: 1 page.

Antidepresivos: mayor incidencia de síntomas de abstinencia con la *venlafaxina*

(*Antidepressants: higher incidence of withdrawal symptoms with venlafaxine*)

Rev Prescrire 2025; 34 (270): 135

Traducido por Salud y Fármacos, *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (3)

Tags: síndrome de abstinencia con *venlafaxina*, *fluoxetina* y síndrome de abstinencia

En 2024, una revisión sistemática y metaanálisis analizó el riesgo de síntomas de abstinencia en pacientes que habían discontinuado un antidepresivo recientemente. Los estudios seleccionados fueron ensayos clínicos comparativos y estudios observacionales [1]. Se excluyó a los estudios relacionados con el uso de antidepresivos para tratar el dolor físico.

Se incluyeron 79 estudios comparativos, de los cuales 44 fueron ensayos clínicos aleatorizados y 35 fueron estudios observacionales. En estos estudios participaron un total de 21.002 pacientes, con un promedio de edad de 45 años, de quienes 16.532 habían discontinuado un antidepresivo y 4.470 habían discontinuado un placebo.

La incidencia de los síntomas de abstinencia tras la interrupción del antidepresivo fue de aproximadamente un 30%. En los grupos placebo de los ensayos clínicos aleatorizados, la incidencia de los síntomas de abstinencia fue de aproximadamente un 15% (alrededor de 1 de cada 6 pacientes).

Entre los inhibidores "selectivos" de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), la incidencia más alta de síntomas de abstinencia se reportó con el IRSN *venlafaxina* (Effexor XR u

otras marcas). La incidencia más baja se observó con la *fluoxetina* (Prozac u otras marcas), el ISRS con la semivida más larga (de 4 a 6 días) [1,2].

En la práctica, la mayor incidencia de síntomas de abstinencia con la *venlafaxina* es una razón más para evitar este fármaco. La *fluoxetina* tiene una semivida de eliminación larga, con una reducción lenta de las concentraciones plasmáticas tras su interrupción, lo que contribuye a que el riesgo de síntomas de abstinencia sea menor.

Cuando los síntomas de abstinencia son fuertes y afectan la interrupción de un antidepresivo, una opción es considerar la sustitución del medicamento con *fluoxetina* y posteriormente reducir la dosis de manera gradual hasta discontinuarla [3,4].

Referencias

1. Henssler J et al. "Incidence of antidepressant discontinuation symptoms: a systematic review and meta-analysis" *Lancet Psychiatry* 2024; online 10 pages + Suppl. 44 pages.
2. Prescrire Rédaction "Antidépresseurs inhibiteurs dits sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRS): fluoxétine, etc." Interactions Médicamenteuses Prescrire 2025.
3. Prescrire Rédaction "Dépression chez les adultes: choix d'un médicament de première ligne. Souvent un inhibiteur dit sélectif de la recapture de la sérotonine, voire l'amitriptyline" *Rev Prescrire* 2024; **44** (489): 517-527.
4. Hirsch M et al. "Discontinuing antidepressant medications in adults" UpToDate. www.uptodate.com accessed 20 August 2024: 31 pages.

Antidepresivos ISRS y venlafaxina: aumento del riesgo de lesiones

(SSRI antidepressants and venlafaxine: increased risk of injuries)

Prescrire International 2025; 34 (269): 105-106

Traducido por Salud y Fármacos, Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (3)

Tags: efectos adversos de *escitalopram*, efectos adversos de *venlafaxina*, efectos adversos de *paroxetina*, consumo de ISRS y eventos adversos, prolongación del intervalo QT y antidepresivos, fracturas y ISRS

- Los antidepresivos inhibidores “selectivos” de la recaptación de serotonina (ISRS), como el *escitalopram* y la *paroxetina*, conllevan un riesgo de efectos adversos que pueden provocar desmayos, accidentes o caídas. Esto también ocurre con el antidepresivo *venlafaxina*, un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN).
- Un estudio que usó una base de datos de servicios médicos franceses y en el que cada paciente actuó como su propio control, mostró que el riesgo de hospitalización por una lesión (como una fractura) fue aproximadamente 1,5 veces mayor durante las primeras dos semanas del tratamiento con *escitalopram* o *paroxetina* en comparación con los períodos sin exposición a estos medicamentos. La diferencia fue estadísticamente significativa. Se observaron resultados similares con la *venlafaxina*.
- Varios estudios epidemiológicos ejecutados en otros países también mostraron un aumento del riesgo de fracturas. Estos estudios investigaron a los ISRS en general y tomaron en cuenta varios factores de confusión, como la exposición simultánea a medicamentos sedantes.
- Se han ejecutado ensayos clínicos comparativos de los ISRS (con mayor frecuencia la *fluoxetina*) versus placebo en pacientes con ictus, para evaluar el posible efecto de estos medicamentos sobre la recuperación neurológica, sin importar su efecto sobre el estado de ánimo. Los resultados publicados de seis ensayos clínicos de buena calidad metodológica reportaron que las fracturas eran aproximadamente dos veces más frecuentes en los grupos tratados con ISRS que en los grupos placebo.
- En la práctica, este riesgo de lesiones incide en la decisión de empezar un tratamiento antidepresivo. Si se elige tal tratamiento, se debe aconsejar a los pacientes que ejerzan precaución, y se deben implementar medidas preventivas desde el inicio.

Los antidepresivos de la clase de los inhibidores “selectivos” de la recaptación de serotonina (ISRS) conllevan un riesgo de efectos adversos, como alteraciones del sueño, mareos, convulsiones e hipotensión, que puede provocar desmayos, accidentes o caídas. El *citalopram* y el *escitalopram* también pueden prolongar el intervalo QT, un factor de riesgo para *torsade des pointes* y muerte súbita [1].

La *venlafaxina*, un antidepresivo de la clase de los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), también puede provocar estos efectos adversos, incluyendo los efectos cardíacos [2].

Estos efectos adversos ¿hasta qué punto provocan lesiones?

Una muestra representativa de datos del sistema de servicios médicos franceses.

Quisimos responder a este interrogante aplicando a los antidepresivos la misma metodología que utilizó un equipo de Burdeos para demostrar el riesgo de hospitalización por lesiones asociadas al uso de neurolépticos antieméticos, como la *metopimazina* o la *domperidona* [3,4].

El estudio se basó en adultos de la “Muestra general de beneficiarios de seguros médicos” (EGB, por sus siglas en francés), diseñada y desarrollada por la Caja nacional del seguro médico de Francia (CNAM, por sus siglas en francés) para representar a aproximadamente un 1% de la población cubierta por el seguro médico obligatorio [5].

Se estimó la exposición a un medicamento a partir de los datos de reembolsos para el período 2011-2018 [5]. Las hospitalizaciones por lesiones (diagnóstico primario o secundario) se identificaron mediante la base de datos nacional de altas hospitalarias de Francia (el PMSI, por sus siglas en francés). Cada paciente actuó como su propio control, siguiendo el método de serie de casos autocontrolados [5].

El término “lesión” se usó para cubrir cualquiera de los siguientes eventos, tanto intencionales como accidentales: traumatismos, incluyendo fracturas; accidentes de transporte; caídas y saltos desde altura; lesiones provocadas por un objeto en movimiento; y choques con vehículos motorizados [5].

Los medicamentos estudiados fueron el *escitalopram* y la *venlafaxina*, cuyos efectos adversos son desproporcionados respecto del beneficio esperado, y la *paroxetina* que es un antidepresivo de elección para tratar muchos problemas [6].

Escitalopram: lesiones, incluyendo fracturas.

El estudio incluyó a 1.482 pacientes expuestos al menos una vez a 20mg de *escitalopram* y hospitalizados al menos una vez por una lesión [5]. La mediana de edad de los pacientes fue de 52 años, y el 58% eran mujeres.

La incidencia de hospitalización por una lesión fue mayor durante las primeras dos semanas de exposición a 20mg de *escitalopram* (que se determinó mediante la fecha en que se dispensó en la farmacia de la comunidad) que durante los períodos sin exposición. Esta diferencia fue estadísticamente significativa, con un riesgo relativo estimado (RR) de aproximadamente 1,4 (intervalo de confianza del 95% [IC95]: 1,2-1,8).

Un análisis que se limitó a las hospitalizaciones por fracturas (diagnóstico principal o secundario) en 737 pacientes con una mediana de edad de 57 años aportó resultados similares, con una incidencia más alta durante las primeras dos semanas de exposición a 20mg de *escitalopram* que durante los períodos sin exposición (RR estimado de aproximadamente 1,5; IC95: 1,1-2,0).

El análisis del riesgo de hospitalización por una lesión con 10mg de *escitalopram* también mostró una incidencia mayor durante las primeras dos semanas de exposición en 4.860 pacientes con una mediana de edad de 50 años: RR estimado de aproximadamente 1,2 (IC95: 1,1-1,4).

También con la paroxetina y la venlafaxina.

De igual manera, la incidencia de hospitalización por una lesión fue mayor durante las primeras dos semanas de exposición a 20mg de *paroxetina* en 4.112 pacientes con una mediana de edad de 58 años: RR estimado de aproximadamente 1,5 (IC95: 1,4-1,7).

Se obtuvieron resultados similares con 75mg de *venlafaxina* en 1.986 pacientes con una mediana de edad de 53 años: RR estimado de aproximadamente 1,3 (IC95: 1,1-1,6).

Los resultados concuerdan con los de diferentes estudios ejecutados en otros países.

En 2018, una revisión sistemática identificó 23 estudios epidemiológicos sobre el riesgo de fracturas asociadas a la exposición a un antidepresivo ISRS o IRSN, de los cuales 10 cubrieron a los ISRS. En estos estudios, entre los factores de confusión que se tomaron en cuenta figuró la exposición simultánea a benzodiacepinas u otros medicamentos sedantes [7].

Estos 10 estudios involucraron a adultos de Europa, América del Norte y Taiwán, y mostraron un aumento del riesgo de fracturas con los ISRS (todos esos medicamentos combinados), con una diferencia estadísticamente significativa en 9 de los 10 estudios. El riesgo relativo estuvo entre 1,1 y 2,4, y en general fue de aproximadamente 1,7 en los dos estudios con más potencia [7]. El riesgo relativo pareció ser independiente de la edad y fue similar en mujeres y hombres.

Esta revisión identificó un único estudio que se consideró que tenía una buena calidad metodológica y que analizó a los ISRS individualmente. Este estudio del Reino Unido cubrió solo a la *venlafaxina*: se observó un cociente de riesgos ajustado (HR) del riesgo de fractura de 1,8 (IC95: 1,6-2,2) [7,8].

Un estudio ejecutado en América del Norte, el Reino Unido y Taiwán, publicado en 2020, incluyó a aproximadamente 90.000 pacientes de 65 años o mayores. Mostró un riesgo general mayor de fractura con los ISRS que con los antidepresivos tricíclicos, como la *amitriptilina* [9]. El riesgo pareció ser mayor con el *citalopram*, el ISRS que se usó con más frecuencia en este estudio, y con el *escitalopram*.

El riesgo de fractura fue aproximadamente el doble en los ensayos clínicos comparativos.

En 2021, un Grupo Cochrane de Revisión publicó una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados comparativos del uso de ISRS en pacientes con ictus, que se ejecutaron para examinar los posibles efectos de estos medicamentos sobre la recuperación neurológica, independientemente de su efecto sobre el estado de ánimo [10].

La incidencia de fracturas se reportó en las publicaciones de seis ensayos clínicos de buena calidad, que incluyeron a aproximadamente 6.000 pacientes y que duraron de tres a seis meses. Las fracturas fueron aproximadamente dos veces más

frecuentes en los grupos tratados con ISRS que en los grupos placebo (3,0% versus 1,3%); RR estimado de 2,4 (IC95: 1,6-3,4). En estos ensayos clínicos, el ISRS que se evaluó con más frecuencia fue la *fluoxetina* [10].

Además, en general, no se demostró que los ISRS promovieran la recuperación neurológica tras un ictus, más allá de su efecto placebo [10].

A finales de 2024, los resúmenes de las características de los productos (RCP) de estos medicamentos estaban incompletos, y en cada país eran algo diferentes [11-13].

Un conjunto de evidencia que concuerda, sin diferencias reales entre los ISRS. En resumen, los ensayos clínicos de doble ciego controlados con placebo sobre el uso de ISRS en pacientes con ictus, que duraron algunos meses —para los cuales la depresión no fue un criterio de inclusión— mostraron un riesgo mayor de fracturas en los grupos ISRS que en los grupos placebo.

Los estudios epidemiológicos mostraron un aumento del riesgo de fracturas con los ISRS, incluso después de tener en cuenta el tratamiento simultáneo con sedantes. El riesgo de hospitalización por fracturas u otras lesiones fue mayor a partir de las primeras dos semanas del tratamiento con un ISRS. No parece haber una diferencia real entre los diferentes ISRS a este respecto. El riesgo de fracturas u otras lesiones parece ser del mismo orden de magnitud con la *venlafaxina* que con los ISRS.

En la práctica, este conjunto de evidencia, que proviene de fuentes complementarias, no especifica el o los mecanismos que provocan estas fracturas y otras lesiones, y no aporta argumentos nuevos para elegir un antidepresivo u otro. Sin embargo, sí es importante para decidir si se iniciará un tratamiento con un antidepresivo. Es otro factor que se debe considerar, además de los riesgos de síntomas de abstinencia y de los demás efectos adversos de estos medicamentos.

Cuando se decide empezar un tratamiento con un antidepresivo, el riesgo de traumatismos y de fracturas, aún si no se menciona en el RCP, justifica que se aconseje a los pacientes que ejerzan precaución y que implementen medidas preventivas desde el inicio.

Además, en vista de estos datos, si un paciente que está tomando o que ha tomado recientemente un antidepresivo ISRS o *venlafaxina* presenta un traumatismo, se debería investigar si la lesión se relaciona con un medicamento.

Revisión de la literatura hasta el 23 de septiembre de 2024

1. Prescrire Rédaction "Antidépresseurs inhibiteurs dits sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRS): fluoxétine, etc." Interactions Médicamenteuses Prescrire 2024.
2. Prescrire Rédaction "Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline: venlafaxine, etc." Interactions Médicamenteuses Prescrire 2024.
3. Bezin J et al. "Antidopaminergic antiemetics and trauma-related hospitalization: A population-based self-controlled case series study" *Br J Clin Pharmacol* 2021; **87** (3): 1303-1309.
4. Prescrire Editorial Staff "Metopimazine and other antiemetic neuroleptics: hospitalisations for injuries" *Prescrire Int* 2021; **30** (230): 241.

5. Prescrire Rédaction “Rapport “Escitalopram”. Analyses EGB - Évolution de la dispensation en ambulatoire des médicaments plus dangereux qu’utiles identifiés par la revue Prescrire” September 2022: 58 pages.
6. Prescrire Rédaction “Dépression chez les adultes: choix d’un médicament de première ligne. Souvent un inhibiteur dit sélectif de la recapture de la sérotonine, voire l’amitriptyline” *Rev Prescrire* 2024; **44** (489): 517-527.
7. Khanassov V et al. “Selective serotonin reuptake inhibitor and selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor use and risk of fractures in adults: A systematic review and meta-analysis” *Int J Geriatr Psychiatry* 2018; **33** (12): 1688-1708.
8. Coupland C et al. “Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study” *BMJ* 2011; **343**: d4551: 15 pages.
9. Tamblyn R et al. “Multinational investigation of fracture risk with antidepressant use by class, drug, and indication” *J Am Geriatr Soc* 2020; **68** (7): 1494-1503.
10. Legg LA et al. “Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for stroke recovery (Review)”. In “The Cochrane Library” John Wiley and Sons, Chichester 2021; issue 11: 192 pages.
11. ANSM “RCP+notice-Seroplex 20 mg” 5 August 2024 + “RCP+notice-Deroxat 20 mg” 1 February 2024 + “RCP+notice-Effexor 75 mg” 3 June 2024.
12. ANSM “RCP-Sipralexa” December 2023 + “RCP-Paroxétine Viartis 20 mg” July 2023 + “RCP-Efexor Exel 75 mg” May 2024.
13. ANSM “RCP-Cipralext” May 2023 + “RCP-Deroxat” August 2022 + “RCP- Efexor” May 2023.

Benznidazol y nifurtimox. Terapia antitripanosómica para la enfermedad de Chagas: experiencia de un solo centro con las reacciones adversas a medicamentos y las estrategias para mejorar la conclusión del tratamiento (*Antitrypanosomal therapy for Chagas disease: A single center experience with adverse drug reactions and strategies for enhancing treatment completion*)

Reifler K, Wheelock A, Hall SM, Dauphinais M, Roytburd S, Maiullari M, Salazar A, Maldonado A, West HM, Köhler JR et al.

PLoS Negl Trop Dis. 2025 Jul 7;19(7):e0013218. doi: 10.1371/journal.pntd.0013218

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12233308/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28(3)

Tags: efectos adversos cutáneos por *benznidazol*, reacciones adversas por *nifurtimox*, reacciones gastrointestinales por consumo de *benznidazol*, eventos adversos gastrointestinales de *nifurtimox*, neuropatía periférica por terapia antitripanosómica, efectos adversos asociados con el tratamiento para la enfermedad de Chagas.

La terapia antitripanosómica se recomienda generalmente para personas menores de 50 años con la forma indeterminada de la enfermedad de Chagas para prevenir su progresión. Sin embargo, el *benznidazol* y el *nifurtimox* se asocian con reacciones adversas a los medicamentos.

Realizamos una revisión retrospectiva de la tolerabilidad del tratamiento antiparasitario entre pacientes con enfermedad de Chagas remitidos al Boston Medical Center durante el periodo comprendido entre junio de 2016 y junio de 2024.

Se evaluaron 125 pacientes de los cuales 32 (25,6%) tenían contraindicaciones y 2 (1,6%) rechazaron el tratamiento antiparasitario; 91 iniciaron el tratamiento (83 con *benznidazol*, 8 con *nifurtimox*). Infectólogos y farmacéuticos trabajaron conjuntamente para dar seguimiento a los pacientes.

Tras el inicio del tratamiento con *benznidazol* 70 pacientes (84,3%) presentaron al menos un evento adverso. Las reacciones alérgicas (39/83; 47,0%), gastrointestinales (38/83; 45,8%) y neuropsiquiátricas (33/83; 39,8%) fueron las más comunes.

La erupción cutánea provocó la interrupción del tratamiento en 19 pacientes (22,9%) y cumplió los criterios de gravedad de grado 3 en 13 pacientes (15,7%). Las terapias complementarias para la erupción cutánea incluyeron esteroides tópicos y sistémicos y antihistamínicos sistémicos.

Se produjeron efectos adversos gastrointestinales en 38 pacientes (45,8%), que fueron relativamente leves y se controlaron con bloqueadores H2 o inhibidores de la bomba de protones. La neuropatía periférica provocó la interrupción del tratamiento en 13 pacientes (15,7%).

Treinta pacientes (36,1%) no pudieron completar los 60 días de *benznidazol*, de los cuales 15 cambiaron a *nifurtimox*. Ocho pacientes comenzaron con *nifurtimox* durante la escasez de *benznidazol*.

El *nifurtimox* se asoció con mayor frecuencia a efectos secundarios gastrointestinales (21/23; 91,3%) en comparación con el *benznidazol*. Finalmente, 83 pacientes (91,2%) recibieron al menos 30 días de *benznidazol* o *nifurtimox* y 68 pacientes (74,7%) completaron al menos 60 días de tratamiento. Se emplearon múltiples estrategias para prevenir y aliviar los eventos adversos; la gestión multidisciplinaria fue esencial.

Estos hallazgos destacan el apoyo necesario para que las personas con enfermedad de Chagas toleren y completen el tratamiento antiparasitario, y resaltan la necesidad de opciones más seguras y eficaces para facilitar el acceso al tratamiento.

Bifosfonatos. Análisis de desproporcionalidad de arritmia cardíaca asociada a bifosfonatos basado en la base de datos FAERS
(*A disproportionality analysis of cardiac arrhythmia associated with bisphosphonates based on the FAERS database*)

Wang F, Xu G, Wang Q, Wu X.

Sci Rep 2025;15: 20753. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-00900-y>

<https://www.nature.com/articles/s41598-025-00900-y> (libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (3)

Tags: bisfosfonatos y arritmias cardíacas, etidronato disódico y riesgo de arritmias cardíacas, efectos adversos de bisfosfonatos

Resumen

El impacto de los bisfosfonatos en la arritmia cardíaca siempre ha sido controvertido. Nuestro objetivo fue evaluar el riesgo de arritmia asociado a los bisfosfonatos (BP, por sus siglas en inglés) y establecer las principales características de la arritmia inducida por BP mediante el análisis de datos del Sistema de Notificación de Eventos Adversos de la FDA (FAERS).

En este estudio se analizaron los informes de eventos adversos (EA) de arritmia cardíaca relacionados con BP desde el primer trimestre de 2016 hasta el segundo trimestre de 2022, que se habían informado en la base de datos FAERS. Se utilizó la razón de notificación de probabilidades (ROR) y los componentes de información (IC) para identificar notificaciones desproporcionadas de arritmias cardíacas relacionadas con BP.

Identificamos un total de 2.377 casos de arritmias cardíacas asociadas a BP que parecieron afectar más a mujeres (61,88%)

que a hombres (28,02 %), con una mediana de edad de 70 años (rango intercuartílico [IQR] 59–78). En comparación con la base de datos completa, los BP mostraron una señal de farmacovigilancia para arritmias cardíacas (ROR₀₂₅ = 1,43; [1,39–1,47]).

Todos los bisfosfonatos estudiados, excepto el *ibandronato sódico* y el *clodronato disódico*, se asociaron con un aumento de la frecuencia de notificación de arritmias cardíacas (HLGT) con un ROR que osciló entre 1,28 para el *pamidronato disódico* y 11,08 para el *etidronato disódico*.

El espectro de arritmias inducidas por los BP varió según el régimen terapéutico. Se observaron diferencias significativas en el tiempo de aparición entre los distintos esquemas de BP.

Con excepción del *ibandronato sódico* y el *clodronato disódico* el uso de bisfosfonatos se asocia con arritmias cardíacas.

Nuestros datos respaldan efectos diferenciales de los BP sobre las arritmias cardíacas.

Elevidys. Muertes por insuficiencia hepática aguda entre pacientes con Distrofia Muscular de Duchenne bajo terapia génica
Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (3)

Tags: muertes por terapias génicas para la Distrofia Muscular, efectos adversos de terapia génica, insuficiencia hepática aguda por terapias génicas de Sarepta, muertes relacionadas con Elevidys

Un segundo fallecimiento asociado al uso de Elevidys, la terapia génica de Sarepta Therapeutics para la Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) ha intensificado las preocupaciones sobre su seguridad, especialmente en relación con el desarrollo de insuficiencia hepática aguda.

La base de esta terapia génica es el vector Viral Adenoasociado (AAV), que se ha vinculado con respuestas inmunitarias mediadas por células T que pueden inflamar el hígado y, en casos poco frecuentes, ocasionar la muerte por fallo hepático agudo.

Esta complicación ya figuraba en la sección de advertencias de la ficha técnica del producto. Sin embargo, los recientes fallecimientos han obligado a Sarepta a revisar el perfil de riesgo de la terapia, cuando más de 900 pacientes han recibido tratamiento, incluyendo 140 que ya no podían caminar.

Durante una teleconferencia, la Dra. Louise Rodino-Klapac, directora de I+D de la empresa, confirmó la muerte de un joven de 15 años en el estudio *Envision*, e indicó que, si bien no se ha identificado un factor de riesgo específico, se están comparando los casos para establecer patrones comunes. En uno de los casos,

el paciente presentaba además una infección por citomegalovirus, que produce daño hepático.

Aunque las medidas que se han tomado solo se aplican a pacientes que no pueden caminar, también se ha notificado toxicidad hepática en pacientes ambulatorios. Sarepta evalúa ampliar el protocolo con la administración de *sirolimus* a estos pacientes para controlar la toxicidad hepática, decisión respaldada por datos preclínicos en primates que demuestran la reducción de linfocitos T y del daño hepático, sin afectar la expresión génica terapéutica.

Sarepta ha suspendido temporalmente el uso de la terapia génica en pacientes que no pueden caminar en EE UU y en el ensayo clínico *Envision*, mientras modifica su protocolo para incluir el inmunosupresor *sirolimus* como estrategia para prevenir la toxicidad hepática evidenciada. Los organismos reguladores europeos habían suspendido temporalmente tres ensayos clínicos de Elevidys, incluido *Envision*, tras el primer fallecimiento.

La trayectoria regulatoria de esta terapia fue polémica. En 2023 y 2024, el Dr. Peter Marks, entonces director del CBER-FDA, aprobó Elevidys pese a la oposición interna del comité técnico.

La segunda muerte agrava el balance riesgo-beneficio del fármaco y puede afectar incluso la aceptación del tratamiento por

parte de las familias, que podrían optar por rechazar el tratamiento ante un posible aumento en la tasa de mortalidad.

Por otra parte, Sarepta ha suspendido sus proyecciones de ingresos y sus acciones han caído cerca del 50 %, impactadas por la incertidumbre en torno al futuro comercial de Elevidys. La corporación disminuyó su proyección de ingresos totales entre US\$2.300 y US\$2.600 millones para 2025 desde una cifra anterior que estaba alrededor de los US\$3.100 millones.

Finasterida. La FDA alerta a los proveedores de atención médica, fabricantes y consumidores sobre los posibles riesgos asociados con los productos tópicos de finasterida preparados en las farmacias (*FDA alerts health care providers, compounders and consumers of potential risks associated with compounded topical finasteride products*)
Comunicación de Seguridad de la FDA – 30 de junio de 2025

<https://www.fda.gov/drugs/human-drug-compounding/fda-alerts-health-care-providers-compounders-and-consumers-potential-risks-associated-compounded>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (3)*

Tags: riesgos de *finasterida* tópica, efectos secundarios de *finasterida* tópica magistral, problemas con fórmulas magistrales de *finasterida* preparados en farmacias

La FDA ha tenido conocimiento de informes sobre eventos adversos relacionados con productos tópicos de *finasterida* que podrían poner en riesgo a los consumidores. La agencia se ha enterado de que algunos fabricantes de formulaciones magistrales y plataformas de telemedicina comercializan formulaciones tópicas de *finasterida*, ya sea como ingrediente activo único (*finasterida* sola) o en combinación con otros ingredientes activos, como *finasterida* combinada con *minoxidil* para tratar la caída del cabello.

Existen dos productos orales de *finasterida* aprobados por la FDA para diferentes indicaciones, actualmente disponibles en EE UU:

Proscar, aprobado el 19 de junio de 1992.

Propecia, aprobado el 19 de diciembre de 1997.

Actualmente, no existe ninguna formulación tópica de *finasterida* aprobada por la FDA. Los productos tópicos de *finasterida* no cuentan con un etiquetado aprobado por la FDA. Existen posibles riesgos graves asociados con el uso de productos tópicos de *finasterida*.

Revisión y discusión. La FDA ha tenido conocimiento de informes sobre eventos adversos asociados con el uso de *finasterida* tópica. Entre 2019 y 2024 se reportaron 32 casos al Sistema de Notificación de Eventos Adversos de la FDA (FAERS). La *finasterida* se absorbe a través de la piel y se espera que pase al torrente sanguíneo, y los informes describen eventos adversos que coinciden con los reportados en relación con los productos orales de *finasterida* aprobados, como la disfunción eréctil, ansiedad, ideación suicida, confusión mental, depresión, fatiga, insomnio, disminución de la libido y dolor testicular tras el uso de productos tópicos o preparaciones magistrales con *finasterida* sola o en combinación con otros ingredientes activos.

La mayoría de los informes recibidos por la FDA indican que los eventos adversos persistieron tras la interrupción del producto. En algunos casos, los consumidores dijeron que desconocían los posibles eventos adversos asociados con el uso de *finasterida*

Fuente original:

1. Fierce Pharma. Sarepta reports 2nd death after DMD gene therapy Elevidys, stops dosing in half of patients. Publicado el 16 de junio de 2025. <https://www.fiercepharma.com/pharma/sarepta-records-second-death-after-dmd-gene-therapy-elevidys-stops-dosing-half-patients>

tópica, y otros pacientes informaron que los médicos les informaron que no había riesgo de ningún evento adverso, pues el producto era tópico.

En los reportes los consumidores expresaron que desearían haber sido informados sobre los posibles efectos secundarios. Algunos consumidores expresaron que sufrieron una depresión grave, dolor y que sus vidas quedaron arruinadas debido a estos síntomas.

Además de las preocupaciones de seguridad descritas en el etiquetado de los productos orales de *finasterida* aprobados por la FDA, la *finasterida* tópica presenta riesgos como reacciones dermatológicas locales de irritación, eritema, sequedad, descamación, escozor, ardor, y un mayor riesgo potencial de exposición inadvertida a otras personas, específicamente a mujeres, a través de la transferencia del producto aplicado.

Los productos de *finasterida* aprobados están contraindicados durante el embarazo debido a su potencial para causar anomalías en el feto masculino de una mujer embarazada. Estudios han demostrado que las mujeres no deben manipular tabletas de *finasterida* trituradas o rotas debido a la posibilidad de absorción y el consiguiente riesgo potencial para el embarazo.

El recubrimiento de las tabletas de *finasterida* aprobadas por la FDA impide el contacto con *finasterida* durante la manipulación normal, siempre que las tabletas no se hayan roto ni triturado. Sin embargo, las fórmulas magistrales tópicas con *finasterida* no tienen recubrimiento, y otras formulaciones magistrales compuestas también pueden no tenerlo.

Conclusión. No existen productos tópicos aprobados por la FDA que contengan *finasterida* sola o en combinación con otros ingredientes. Los medicamentos formulados no están aprobados por la FDA, lo que significa que la FDA no ha evaluado su seguridad, eficacia ni calidad antes de su comercialización.

Consumidores y profesionales de la salud han reportado eventos adversos asociados con el uso de productos formulados de *finasterida* tópica. Los consumidores expresaron desconocer los posibles eventos adversos asociados con el uso de *finasterida* tópica.

La FDA recomienda que los profesionales de la salud informen a los pacientes sobre los posibles riesgos del uso de *finasterida* tópica formulada, incluyendo los riesgos derivados de su manipulación y transferencia a mujeres. Puede haber un mayor riesgo de exposición inadvertida a otras personas con

formulaciones tópicas en comparación con las formulaciones orales aprobadas.

Los consumidores deben consultar con los profesionales de la salud y los profesionales de la salud sobre los posibles riesgos antes de iniciar el tratamiento con *finasterida* tópica formulada.

Floroglucinol: evaluación escasa y riesgos notables, sobre todo cuando lo usan mujeres jóvenes

(*Phloroglucinol: meagre evaluation and notable risks, especially when taken by young women*)

Rev Prescrire, 2025; 34 (270): 127-129

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (3)

Tags: efectos adversos del *floroglucinol*, teratogenia y *floroglucinol*, *floroglucinol* y trastornos intestinales recurrentes; *floroglucinol* y embarazo

- A comienzos de 2025, seguía habiendo pocos datos de las evaluaciones del *floroglucinol*. Sus principales efectos adversos son reacciones alérgicas, incluyendo casos raros de necrólisis epidérmica tóxica, y un riesgo poco claro de teratogenia. Su eficacia contra los síntomas de los trastornos funcionales intestinales recurrentes es incierta. Para los otros problemas clínicos que trata, no tiene eficacia más allá de su efecto placebo. Las mujeres que están o que pudieran quedar embarazadas no deberían usarlo en ningún caso. Es prudente recomendar a los pacientes que no se automediquen con *floroglucinol*.

En 2023, se publicó en Francia el libro de Juliette Ferry-Danini llamado *Pilules roses. De l'ignorance en médecine* [Píldoras rosas. La ignorancia en la Medicina]. Resaltó lo poco que se sabe sobre el *floroglucinol* y que su uso en Francia es amplio, tanto bajo prescripción como por automedicación, para un conjunto amplio de problemas (a) [1]. Por eso, *Prescrire* consideró añadir al *floroglucinol* a nuestra revisión anual de medicamentos a evitar.

En este artículo, revisamos los datos recopilados a través de nuestra búsqueda bibliográfica. Identificamos 7 revisiones sistemáticas relacionadas con diferentes medicamentos “antiespasmódicos” y aproximadamente 15 informes de ensayos clínicos, incluyendo algunos ensayos clínicos publicados desde que en 2020 hicimos una revisión del uso del *floroglucinol* para los problemas clínicos para los que está autorizado en Francia. Abajo presentamos los resultados principales de dichas publicaciones [2-5].

Uso difundido, casi exclusivamente en Francia. A finales de 2024, los únicos países europeos donde estaba autorizado el *floroglucinol* eran Francia e Italia, donde se usa para tratar diferentes problemas, incluyendo ciertos tipos de dolor de abdominal de origen gastrointestinal, biliar, urinario o ginecológico y para las contracciones uterinas durante el embarazo [6,7].

En 2023, el sistema de seguro médico nacional francés pagó aproximadamente €14 millones en reembolsos por el costo de aproximadamente 26,5 millones de cajas de comprimidos de *floroglucinol*. Es probable que los administradores de seguros médicos suplementarios cubrieran buena parte de los restantes €31 millones del costo reembolsable de estas prescripciones [8].

Dado que el *floroglucinol* también es de venta libre, es probable que se vendieran muchas más cajas sin prescripción.

Las comparaciones con un analgésico son escasas y su calidad metodológica es muy baja

En 2020, no identificamos ensayos clínicos aleatorizados diseñados para demostrar el posible beneficio del *floroglucinol* en comparación con un analgésico habitual para los problemas clínicos para los que está autorizado en Francia.

En 2023, se publicó un artículo bastante confuso en el que se reportó una comparación del *floroglucinol* con diferentes analgésicos (pero no con un placebo o con ningún tratamiento) en pacientes con dolor que se originaba en las vías urinarias o biliares. El ensayo clínico, que según se describió estaba conformado por cuatro estudios independientes, parece haber sido ejecutado por un equipo de investigadores italianos.

No se proveyeron detalles sobre el contexto en el que se inscribió a los pacientes, el método para asignarlos a los diferentes estudios, ni el método de aleatorización. Los estudios no tuvieron enmascaramiento. El protocolo se aprobó en Rusia en 2015 y 2017. Las únicas características de los pacientes que se proveyeron fueron el sexo, el peso, la edad y la estatura [5].

Presentamos los resultados de un estudio farmacocinético, seguido de los resultados en cuatro estudios:

- para el dolor de las vías biliares, un estudio del *floroglucinol* inyectable versus *metamizol* (también conocido como *dipirona*) en 102 pacientes, y el otro del *floroglucinol* por vía oral versus la *hioscina* (también conocida como *escopolamina*) en 90 pacientes;
- y para el dolor de las vías urinarias, dos estudios controlados con placebo, cada uno en 86 pacientes, como complemento del *dexketoprofeno* inyectable: un estudio usó *floroglucinol* inyectable y el otro, *floroglucinol* por vía oral [5].

Si bien el artículo afirma que estos estudios demuestran que los medicamentos estudiados son equivalentes, la calidad metodológica y el poder estadístico de los estudios son muy bajos para tomar en cuenta sus resultados.

Otro ensayo clínico, que se publicó como resumen, comparó al *floroglucinol* versus *diclofenaco* versus *diclofenaco* + *floroglucinol* en 108 pacientes con cólicos renales agudos [4]. A comienzos de 2025 no se disponía de detalles metodológicos, y no se reportaron resultados cuantitativos.

Como el resto de los datos de las evaluaciones disponibles sobre el *floroglucinol* para tratar trastornos dolorosos provienen de ensayos clínicos versus placebo o ningún tratamiento, es imposible determinar si ofrece una ventaja sobre los analgésicos habituales.

Cólicos renales: aún no se ha demostrado su eficacia. En dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo del *floroglucinol* como complemento de un antiinflamatorio no esteroideo en un total de 489 pacientes con cólicos renales, no se observó una diferencia real en la eficacia analgésica entre los grupos *floroglucinol* y los grupos placebo [2, 9, 10].

Nuestra búsqueda bibliográfica no identificó otros ensayos clínicos para esos trastornos con una calidad metodológica aceptable. Una revisión sistemática Cochrane de 2015 llegó a la conclusión de que los “antiespasmódicos” carecen de eficacia demostrada para tratar los cólicos renales: esta conclusión sigue siendo válida en 2025 [11].

Dolor menstrual: no hay evaluaciones

En una revisión sistemática de 2020 y en nuestra búsqueda bibliográfica actualizada a finales de 2024, no identificamos ningún ensayo clínico aleatorizado de doble ciego que evaluara el *floroglucinol* para tratar el dolor ginecológico o el dolor menstrual [12].

En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que 116 mujeres se sometieron a un aborto quirúrgico, el *floroglucinol* no tuvo una eficacia demostrada frente al dolor relacionado con este procedimiento [2, 12, 13].

Trastornos funcionales intestinales recurrentes: dos ensayos clínicos muy poco convincentes

Nuestra búsqueda bibliográfica identificó dos ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo para el dolor abdominal de origen gastrointestinal [3, 14].

Un ensayo clínico de doble ciego (que ya analizamos en nuestra revisión de 2020) se ejecutó en Francia, en 300 adultos con trastornos funcionales intestinales recurrentes dolorosos. La intensidad del dolor, que se evaluó tras siete días de tratamiento, pareció ser más baja con el *floroglucinol* por vía oral que con el placebo, y la diferencia fue estadísticamente significativa. Sin embargo, una diferencia promedio de 8 mm el séptimo día, en una escala visual analógica que va de 0 mm a 100 mm, tiene una relevancia clínica incierta [2, 14].

El otro ensayo clínico aleatorizado de doble ciego se ejecutó en Corea del Sur en 2009-2010, en 72 adultos con trastornos funcionales intestinales recurrentes dolorosos [3]. Dos tercios de los participantes eran mujeres. Los resultados detallados no se publicaron hasta 2020. Se aleatorizó a los pacientes para que recibieran 160 mg de *floroglucinol* por vía oral tres veces al día o un placebo, durante dos semanas. Se les dio seguimiento durante una semana más al terminar el tratamiento.

La diferencia en la eficacia entre los grupos fue estadísticamente significativa únicamente al final de la tercera semana de seguimiento, una semana después de interrumpir el *floroglucinol*: el 62% de los pacientes en el grupo *floroglucinol* refirió que

sentía al menos una mejora moderada, versus el 31% en el grupo placebo ($p=0,013$) [3]. No se proporcionaron detalles sobre otros medicamentos que los pacientes podrían haber usado, ni sobre los resultados a más largo plazo.

Estos dos ensayos clínicos solo aportan evidencia de baja calidad. No se puede descartar que se haya incurrido en el sesgo de publicación —ocultando los ensayos clínicos con resultados desfavorables para el *floroglucinol*— dada la escasez de ensayos clínicos publicados sobre el dolor de origen gastrointestinal, a pesar de que es una dolencia muy frecuente [15].

Riesgo de aborto: un metaanálisis de ensayos clínicos con un riesgo alto de sesgo

Para analizar el riesgo de aborto, un equipo chino realizó una revisión sistemática y un metaanálisis que incluyó a 21 ensayos clínicos con *floroglucinol* versus *magnesio*, ambos administrados por vía intravenosa, en un total de 1.940 embarazadas [16]. Los resultados detallados de estos ensayos clínicos se publicaron entre 2009 y 2017, en la mayoría de los casos solo en chino, y en publicaciones indexadas únicamente en bases de datos chinas y no en bases de datos como Medline o Embase.

En general, los 21 ensayos clínicos analizados tenían una calidad metodológica baja y un riesgo alto de sesgo, sobre todo debido a la falta de información sobre los procedimientos de enmascaramiento [16]. Dado que es difícil acceder a los reportes de estos ensayos clínicos y que el riesgo de sesgo es alto, los resultados de este metaanálisis son demasiado inciertos para tomarlos en cuenta al fundamentar decisiones de los servicios de salud.

Riesgos que se deben tomar en cuenta, sobre todo en mujeres que están o que pudieran quedar embarazadas

Se han atribuido al *floroglucinol* reacciones alérgicas graves, incluyendo shock anafiláctico y necrólisis epidérmica tóxica. Los efectos adversos incluidos en los resúmenes franceses de las características del producto (RCP) de los productos que contienen *floroglucinol* son “erupciones, urticaria (raro), prurito, angioedema (muy raro), shock anafiláctico (hipotensión) y pustulosis exantemática generalizada” [17, 18].

Un estudio epidemiológico identificó a 22.679 recién nacidos, incluidos entre 2004 y 2017 en la base de datos francesa Efemeris, que habían sido expuestos al *floroglucinol* durante el primer trimestre del embarazo. Se observó un riesgo estadísticamente significativo más alto de malformaciones en los recién nacidos expuestos al *floroglucinol* durante este período, con un cociente de probabilidades ajustado (aOR) de 1,21 y un intervalo de confianza del 95% (IC95) de 1,10-1,33 [19,20].

En un análisis limitado a la exposición durante las primeras ocho semanas del embarazo, cuando el riesgo de teratogenia se considera mayor, el riesgo de malformaciones seguía siendo más alto, al límite de la significancia estadística (aOR 1,10; IC95: 0,98-1,22) [21,22]. A pesar de que este segundo descubrimiento (con una potencia estadística más baja) de ninguna manera contradice al primero, a finales de 2020 la Agencia Francesa de Productos para la Salud (ANSM) decidió, basándose en este segundo análisis, que esta señal de seguridad no ameritaba más acciones.

A finales de 2024, no se disponía de datos sobre la exposición al *floroglucinol* durante el segundo o el tercer trimestre del embarazo y sus consecuencias para el feto.

En la práctica, un posible efecto sobre los síntomas de los trastornos funcionales intestinales recurrentes, pero nada que ofrecer para otros problemas clínicos. A comienzos de 2025, el *floroglucinol* no había probado aportar un beneficio clínico más allá de su efecto placebo, además de un posible efecto modesto, aunque incierto, sobre los síntomas de los trastornos funcionales intestinales recurrentes. Sin embargo, acarrea diferentes riesgos. Solo se comercializa en algunos países del mundo, lo que explica en parte su deficiente evaluación clínica y la escasez de datos de farmacovigilancia.

Los principales riesgos del *floroglucinol* son reacciones alérgicas, incluyendo casos raros de necrólisis epidérmica tóxica y un riesgo poco claro de teratogenia, que es especialmente preocupante en vista de que lo usan mujeres que están o que pudieran quedar embarazadas.

Los “medicamentos a evitar” de *Prescrire* son aquellos que son más peligrosos que beneficiosos para todos los problemas para los que están autorizados en la Unión Europea o en Francia. Esto no se aplica al *floroglucinol*, pero debido únicamente a la incertidumbre sobre un posible beneficio modesto como tratamiento sintomático para pacientes con trastornos funcionales intestinales recurrentes. Para los demás problemas urinarios, ginecológicos, biliares y gastrointestinales para los que está autorizado, no tiene más eficacia que un placebo.

El *floroglucinol* no se debe usar, en ningún caso, en mujeres que están o que pudieran quedar embarazadas, ya que no existe justificación para exponer al feto al más mínimo riesgo asociado a un medicamento sin eficacia demostrada.

Desaconsejar la automedicación con *floroglucinol* puede ayudar a proteger a muchas personas de la exposición innecesaria a este medicamento, sobre todo a las mujeres que están o que pudieran quedar embarazadas.

Notas

a- Este libro obtuvo el premio *Prescrire* en 2024.

Búsqueda bibliográfica y metodología

Utilizando las bases de datos Embase (1974-semana 31 de 2024), Medline (1950-semana 5 de julio de 2024) y la Biblioteca Cochrane (CDSR 2024, número 8), hasta el 8 de agosto de 2024, identificamos las revisiones sistemáticas y ensayos clínicos que evaluaron el *floroglucinol* en las indicaciones para las que está autorizado en Francia. Esta búsqueda bibliográfica se preparó usando la metodología habitual de *Prescrire*, que incluye la verificación de la elección de los documentos y su análisis, revisión externa y múltiples controles de calidad.

Referencias

- Ferry-Danini J “Pilules roses - De l'ignorance en médecine” Stock essais, 2023, Paris: 214 pages. Presented in *Rev Prescrire* 2024; **44** (487): 390 + (492): IV cover.

- Prescrire Editorial Staff “Antispasmodics for abdominal pain” *Prescrire Int* 2020; **29** (216): 158-159.
- Shin SY et al. “The effect of phloroglucinol in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial” *J Neurogastroenterol Motil* 2020; **26** (1): 117-127.
- Wei L et al. “Analysis of the effect and value of phloroglucinol combined with diclofenac sodium in the treatment of patients with acute renal colic” (abstract 119) 4th 2022 International Conference on Advances in Biological Science and Technology (ICABST), 29-31 January 2022. *Asia Pacific J of Clin Oncol* 2022; **18** (suppl. 2): 64-65.
- Corvino A et al. “Phloroglucinol-derived medications are effective in reducing pain and spasms of urinary and biliary tracts: Results of phase 3 multicentre, open-label, randomized, comparative studies of clinical effectiveness and safety” *Adv Ther* 2023; **40** (2): 619-640.
- EMA “List of nationally authorised medicinal products-phloroglucinol, phloroglucinol trimethylphloroglucinol”: 4 pages.
- “Phloroglucinol”. In: “Répertoire des spécialités pharmaceutiques” updated 25 July 2024. agence-prd. ansm.sante.fr accessed 25 July 2024.
- Assurance maladie “Medic’AM: médicaments remboursés par l’Assurance Maladie, par type de prescripteur (données interrégimes)” 14 March 2024; www.data.gouv.fr.
- Fu W et al. “Efficacy and safety of parecoxib/phloroglucinol combination therapy versus parecoxib monotherapy for acute renal colic: a randomized, double-blind clinical trial” *Cell Biochem Biophys* 2014; **69** (1): 157-161.
- Boubaker H et al. “Phloroglucinol as an adjuvant analgesic to treat renal colic” *Am J Emerg Med* 2010; **28** (6): 720-723.
- Afshar K et al. “Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and non-opioids for acute renal colic” (Cochrane Review). In: “The Cochrane Library” John Wiley and Sons, Chichester 2015; issue 6: 105 pages.
- Blanchard C et al. “Efficacy of phloroglucinol for the treatment of pain of gynaecologic or obstetrical origin: a systematic review of literature of randomised controlled trials” *Eur J Clin Pharmacol* 2020; **76** (1): 1-6.
- Zhuang Y et al. “The effect of phloroglucinol on pain in first-trimester surgical abortion: a double-blind randomized controlled study” *Contraception* 2010; **81** (2): 157-160.
- Chassany O et al. “Acute exacerbation of pain in irritable bowel syndrome: efficacy of phloroglucinol/ trimethylphloroglucinol. A randomized, double-blind, placebo-controlled study” *Aliment Pharmacol Ther* 2007; **25** (9): 1115-1123.
- Blanchard C et al. “Efficacy of phloroglucinol for treatment of abdominal pain: a systematic review of literature and meta-analysis of randomised controlled trials versus placebo” *Eur J Clin Pharmacol* 2018; **74** (5): 541-548.
- Yuan S et al. “Comparison of the efficacy and safety of phloroglucinol and magnesium sulfate in the treatment of threatened abortion: A meta-analysis of randomized controlled trials” *Medicine* 2019; **98** (24): e16026, 19 pages.
- ANSM “RCP-Spasfon Lyoc 80 mg” 10 January 2024.
- Prescrire Editorial Staff “Phloroglucinol: serious allergic reactions” *Prescrire Int* 2010; **19** (109): 218.
- Prescrire Editorial Staff “Phloroglucinol during pregnancy: poorly defined risks” *Prescrire Int* 2024; **33** (255): 16.
- ANSM - Comité scientifique permanent reproduction, grossesse et allaitement “Compte rendu de la séance du 6 octobre 2020”: 8 pages.
- ANSM - Comité scientifique permanent reproduction, grossesse et allaitement “Compte rendu de la séance du 8 décembre 2020”: 10 pages.
- Prescrire Editorial Staff “An approach to preventing adverse drug effects during pregnancy” *Prescrire Int* 2014; **23** (145): 24-26.

Inhibidores de la bomba de protones: hiponatremia, sobre todo al inicio del tratamiento*(Proton pump inhibitors: hyponatraemia, especially at the start of treatment)**Prescrire International 2025; 34 (269): 108*Traducido por Salud y Fármacos, *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (3)***Tags:** hiponatremia por consumo de *omeprazol*, hiponatremia y *esomeprazol*, exposición a IBP y hospitalización por hiponatremia

La hiponatremia es un efecto adverso conocido de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) [1]. Un equipo sueco investigó el periodo de tiempo transcurrido hasta la aparición de hiponatremia grave que provocó la hospitalización de pacientes que tomaban un IBP. Los IBP que se utilizaron con más frecuencia fueron el *omeprazol* y el *esomeprazol* [2].

Se realizó un estudio de casos y controles usando una base de datos de servicios médicos suecos que cubre a toda la población. Se identificó a 11.213 adultos que habían sido hospitalizados por un primer episodio de hiponatremia. Se los comparó con 44.801 controles que no tenían hiponatremia, y se emparejaron según edad, sexo y lugar de residencia [2].

En general, tras ajustar por un conjunto de factores de riesgo para padecer hiponatremia, el análisis mostró una asociación estadísticamente significativa entre la exposición a un IBP y la hospitalización por hiponatremia.

En los pacientes expuestos a un IBP, el riesgo de hospitalización por hiponatremia fue aproximadamente 7 veces mayor durante la

primera semana del tratamiento con un IBP, con un cociente de probabilidades ajustado (aOR) de 6,9 (intervalo de confianza del 95% [IC95]: 4,8-9,9). El riesgo relativo descendió gradualmente durante las semanas posteriores, con un aOR de 1,1 después de la semana 5 (IC95: 1,03-1,18) [2].

En la práctica, el uso de los IBP, particularmente al inicio del tratamiento, es una de las causas que se deben considerar cuando un paciente tiene síntomas que sugieren hiponatremia, como náuseas, vómitos, desmayos, cefalea y alteraciones del estado de conciencia.

Para este problema, es prudente hacer estudios que incluyan, en particular, los niveles de sodio en sangre, e interrumpir el tratamiento mientras se esperan los resultados [3].

Referencias

1. Prescrire Rédaction "Inhibiteurs de la pompe à protons: oméprazole, etc." Interactions Médicamenteuses Prescrire 2024.
2. Issa I et al. "Time dependent association between omeprazole and esomeprazole and hospitalization due to hyponatremia" *Eur J Clin Pharmacol* 2023; 79: 71-77.
3. Prescrire Rédaction "Fiche B4. Hyponatrémies médicamenteuses" Interactions Médicamenteuses Prescrire 2024.

Prescripción excesiva de IBP: aumento de la morbilidad (Overprescription of PPIs: increased mortality and morbidity)*Prescrire International 2025; 34 (271): 164*Traducido por Salud y Fármacos, *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (3)***Tags:** exposición prolongada a inhibidor de la bomba de protones, IBP y riesgo de neumonía, IBP y eventos cardiovasculares, IBP e infecciones por *Clostridium difficile*, IBP y deficiencia de vitamina B12, hipocalcemia e hipomagnesemia en pacientes con uso prolongado de IBP

En 2024, usando una base de datos de un seguro médico alemán, un equipo alemán publicó un estudio sobre pacientes expuestos a un inhibidor de la bomba de protones (IBP) durante y después de una estancia en cuidados intensivos en 2017 o 2018 [1].

Establecieron una cohorte de 11.576 pacientes que habían recibido una prescripción de IBP por primera vez mientras estaban en cuidados intensivos y para los que no estaba indicado continuar el tratamiento más de ocho semanas después del alta hospitalaria [1].

Se comparó a los 4.825 pacientes (42%) que siguieron tomando el IBP más de ocho semanas después del alta hospitalaria con los 6.751 pacientes que dejaron de tomarlo dentro de las ocho semanas después del alta [1].

En general, los dos grupos fueron similares, excepto en el uso de otros medicamentos. El análisis tuvo en cuenta varios factores de confusión [1].

Durante los dos años posteriores al alta hospitalaria, los pacientes que siguieron tomando un IBP tuvieron un mayor riesgo de

neumonía (razón de probabilidades [OR] 1,27; intervalo de confianza del 95% [IC95]: 1,15-1,39), eventos cardiovasculares (OR 1,17; IC95: 1,08-1,26), reingreso hospitalario durante ese año (OR 1,34; IC95: 1,23-1,47) y muerte (OR 1,17; IC95: 1,08-1,27).

También se observó una incidencia mayor de infecciones por *Clostridium difficile*, insuficiencia renal crónica, cáncer de páncreas, deficiencia de vitamina B12, hipocalcemia e hipomagnesemia en los pacientes que siguieron tomando un IBP [1].

En la práctica, estos resultados concuerdan con los de estudios previos ejecutados por otros grupos en otros países [2-5]. El uso a largo plazo de un IBP conlleva un riesgo de efectos adversos graves.

Es importante reevaluar regularmente el beneficio de tal tratamiento antes de prescribirlo e informar a los pacientes y a sus allegados sobre los riesgos asociados al tratamiento prolongado con un IBP.

Referencias:

1. Palmowski L et al. "Timely cessation of proton pump inhibitors in critically ill patients impacts morbidity and mortality: A propensity score-matched cohort study" *Crit Care Med J* 2024; 52 (2): 190-199 + Suppl.: 10 pages.

2. Prescrire Editorial Staff "Proton pump inhibitors: increased mortality" *Prescrire Int* 2019; 28 (200): 13-15.
3. Prescrire Editorial Staff "Proton pump inhibitors: bacterial pneumonia" *Prescrire Int* 2012; 21 (130): 210-212.
4. Prescrire Editorial Staff "Proton pump inhibitors: Clostridium difficile infections" *Prescrire Int* 2013; 22 (142): 239- 240.
5. Prescrire Editorial Staff "Proton pump inhibitors: hypomagnesaemia with seizures" *Prescrire Int* 2025; 34 (268): 79.

Inhibidores de puntos de Control Inmunitario (ICI). Inhibidores de puntos de control inmunitario como inductores independientes y sinérgicos del síndrome de Stevens-Johnson/ Necrólisis Epidérmica Tóxica (SJS/TEN): un análisis basado en FAERS (Immune Checkpoint Inhibitors as Independent and Synergistic Drivers of SJS/TEN: A FAERS-Based Analysis)

E Mukherjee, D Park, M Krantz, C Stone, M Martin-Pozo, E Phillips.

MedRxiv, no está revisado por pares

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2025.06.21.25330030v2>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (3)

Tags: efectos adversos de Inhibidores de puntos de Control Inmunitario, efectos adversos de ICI, síndrome de Steven Johnson relacionado con ICI, necrólisis epidérmica tóxica relacionada con ICI

Resumen

Importancia: El síndrome de Stevens-Johnson y la Necrólisis Epidérmica Tóxica (SSJ/NET) son reacciones adversas a medicamentos poco frecuentes y potencialmente mortales. A medida que se amplía el uso de inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI), su papel como inductores directos o contribuyentes sinérgicos al SSJ/NET sigue estando incompleto.

Objetivo: Determinar si los ICI son factores de riesgo independientes para el SSJ/NET, evaluar sus interacciones con fármacos responsables conocidos y evaluar su impacto en la latencia y la mortalidad.

Diseño: Análisis transversal de los informes de eventos adversos presentados al Sistema de Notificación de Eventos Adversos de la FDA (FAERS) entre enero de 2013 y diciembre de 2023, tras la revisión de los datos y la eliminación de duplicados. Se utilizaron modelos de regresión logística y de Cox para evaluar los predictores del desarrollo, la mortalidad y la latencia del SSJ/NET.

Entorno: Informes globales de farmacovigilancia presentados al FAERS.

Participantes: Un total de 17.495 pacientes únicos y anonimizados reportaron SSJ/NET, de un total de 13,986.839 reportes.

Exposiciones: Medicamentos causales sospechosos, incluyendo ICI.

Resultados y mediciones principales: Los resultados primarios fueron la probabilidad ajustada de desarrollar SSJ/NET, el tiempo hasta el evento de la reacción/latencia del fármaco y la mortalidad por cualquier causa. Dependiendo del análisis, las covariables incluyeron edad, sexo, número de medicamentos concomitantes, diagnóstico de cáncer y exposición a fármacos específicos.

Resultados: De 17.495 casos de SSJ/NET (mediana de edad 53 años; 37,6% varones), 970 (5,5%) presentaron exposición a ICI y 653 (3,7%) indicaron que un ICI era el principal sospechoso. La exposición a ICI se asoció con el desarrollo de SJS/NET (OR ajustada 6,69; IC del 95%, 6,19-7,23) mientras se controlaba por

edad, exposición a culpables fuertes y débiles, número de medicamentos concomitantes y diagnóstico de cáncer.

Los ICI aumentan el riesgo de SJS-NET entre pacientes expuestos a *alopurinol* (OR, 4,35; IC del 95%, 3,12-6,06) y *trimetoprim sulfametoxazol* (OR, 5,68; IC del 95%, 4,05-7,95) con las mismas covariables. Entre los pacientes con SJS/NET inducido por moléculas pequeñas, la mortalidad se asoció fuertemente con la exposición a ICI (particularmente exposición a múltiples ICI, OR 7,31; IC del 95% 3,09-17,27). Entre todos los casos de SSJ/NET la exposición a ICI se asoció con un inicio tardío en comparación con los pacientes con cáncer no expuestos a ICI y los pacientes sin cáncer (mediana de 20 versus 14 versus 13 días; $p < 0,0001$).

Conclusiones y relevancia: Los ICI se asocian con un mayor riesgo de desarrollar Síndrome de Stevens-Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica (SJS/TEN), tanto de forma independiente como en combinación con medicamentos reconocidos como causales y los ICI podrían retrasar el inicio de la enfermedad. Estos hallazgos respaldan la necesidad de incrementar la vigilancia al prescribir fármacos conocidos por inducir SJS/TEN en pacientes que reciben tratamiento con ICI.

Declaración de Conflicto de Intereses

E.J.P. Recibe regalías y honorarios por consultoría de UpToDate y UpToDate Lexidrug (donde es editora y autora de la sección de Alergia a Medicamentos) y ha recibido honorarios por consultoría de Janssen, Vertex, Verve, Servier, Rapt y Esperion. E.J.P. es codirectora de IIID Pty Ltd, titular de una patente para la prueba de hipersensibilidad al *abacavir* por HLA-B*57:01 y tiene una patente en trámite para la detección de HLA-A*32:01 en relación con el diagnóstico de reacciones farmacológicas con eosinofilia y síntomas sistémicos a la *vancomicina*. No recibe remuneración económica por estas patentes, que tampoco están relacionadas con el trabajo presentado.

Declaración de Financiación

E.J.P. Cuenta con el apoyo de las siguientes subvenciones de los Institutos Nacionales de Salud (NIH): NIH U01AI154659, NIH P50GM115305, NIH R01HG010863, NIH R21AI139021, NIH R01AI152183 y NIH 2 D43 TW010559. E.J.P. también cuenta con el apoyo del Consejo Nacional de Salud e Investigación Médica de Australia. E.M.M. está financiado por una beca interna de desarrollo profesional del Centro Médico de la Universidad de Vanderbilt (Becarios de Investigación de la Facultad de Vanderbilt).

Inhibidores de Tirosina Kinasa. Exploración de la ototoxicidad asociada a *capmatinib*: análisis a partir de la base de datos de eventos adversos de la FDA (FAERS) (*Exploring Ototoxicity Associated with Capmatinib: Insights from a Real-World Data Analysis of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Database*)

Y Lin, S Xu, M Deng, Y Cao, J Ding, T Lin.

Clin Epidemiol. 2025;17:513-521

<https://doi.org/10.2147/CLEP.S528454> (libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, Publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (3)

Tags: ototoxicidad asociada a *capmatinib*, riesgo de ototoxicidad en pacientes tratados con Tabrecta, hipoacusia relacionada con *capmatinib*

Antecedentes. La FDA aprobó *capmatinib* en 2020 para tratar el cáncer de pulmón no microcítico con mutación en el exón 14 del gen MET (METex14). Hasta ahora, no se han desarrollado suficientes estudios que evalúen la seguridad de *capmatinib*.

Objetivo. Identificar las reacciones adversas a medicamentos (RAM) más relevantes asociadas con *capmatinib*, utilizando la base de datos del Sistema de Notificación de Eventos Adversos de la FDA (FAERS).

Métodos. El análisis de desproporcionalidad se realizó aplicando los algoritmos primarios: razón de probabilidades de notificación (ROR), razón proporcional de notificación (PRR), red neuronal bayesiana de propagación de confianza (BCPNN) y la media

geométrica bayesiana empírica (EBGM). Se clasificaron los eventos adversos (EA) como RAM únicamente cuando cumplieron los criterios en los cuatro algoritmos.

Resultados. El estudio analizó 1.767 casos atribuidos explícitamente a *capmatinib*. Tras aplicar los filtros se identificaron 38 RAM en términos preferentes distribuidas en 14 categorías de sistemas y órganos. Llamó la atención la aparición de efectos inesperados dentro de la categoría “trastornos del oído y el laberinto” incluyendo los términos “hipoacusia” y “sordera”, que no aparecen en la etiqueta del medicamento.

Conclusión. El estudio identificó RAM inesperadas asociadas con *capmatinib*, especialmente eventos relacionados con ototoxicidad. Estos hallazgos refuerzan la necesidad de fortalecer la vigilancia clínica y de profundizar en investigación futura sobre los mecanismos subyacentes.

Inhibidores del VEGF: disección aórtica (*VEGF inhibitors: aortic dissection*)

Prescrire International 2025; 34 (269): 109

Traducido por Salud y Fármacos, *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (3)

Tags: causas de disección aórtica, *sorafenib* (Nexavar) y disección de la aorta, *sunitinib* (Sutent) y disección de la aorta, *pazopanib* (Votrient) y disección aórtica; inhibidores del VEGF e hipertensión

En 2024, un estudio que usó la base de datos de una aseguradora médica taiwanesa investigó la asociación entre el riesgo de aneurisma aórtico o de disección aórtica y el uso de antineoplásicos inhibidores del VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular). Los medicamentos estudiados fueron el *sorafenib* (Nexavar u otras marcas), el *sunitinib* (Sutent u otras marcas) y el *pazopanib* (Votrient) [1].

De esta base de datos, se extrajo una cohorte de 417.302 pacientes que habían padecido cáncer renal, hepático, gastrointestinal o pancreático entre 2012 y 2019. Se realizó un estudio de casos y controles en esta cohorte. Los casos fueron los pacientes con diagnóstico de aneurisma aórtico o de disección aórtica tras una hospitalización o una visita a urgencias.

Cada caso se comparó con cinco controles que también fueron hospitalizados o que visitaron urgencias pero que no recibieron tales diagnósticos. Los casos y controles se emparejaron según edad, tipo de cáncer, fecha de ingreso en la cohorte y fecha de hospitalización [1].

Se identificaron 955 casos de aneurisma aórtico y 443 casos de disección aórtica. Los pacientes tenían una media de edad de 73 años, y el 76,5% eran hombres [1].

Después de tomar en cuenta un gran número de factores de confusión, como la hipertensión, la enfermedad vascular y el uso de tabaco, la exposición a los antineoplásicos inhibidores de VEGF estudiados pareció ser tres veces más frecuente en los pacientes con disección aórtica que en los controles, con una razón de probabilidades ajustada (aOR) de 3,1 (intervalo de confianza del 95% [IC95]: 1,8-5,4). En los pacientes con aneurisma aórtico, el análisis no mostró una asociación estadísticamente significativa: aOR 1,5 (IC95: 0,9-2,5) [1].

Los antineoplásicos inhibidores del VEGF inhiben la angiogénesis y, por tanto, afectan la estructura de los vasos sanguíneos. Tienen efectos adversos cardiovasculares conocidos, particularmente hipertensión que puede ser grave, lo que es un gran factor de riesgo para padecer enfermedad arterial [2].

En la práctica, los medicamentos que inhiben el VEGF debilitan las paredes de los vasos sanguíneos. Este riesgo se debe tomar en cuenta y justifica que se monitoree cuidadosamente a los pacientes expuestos, sobre todo cuando existen otros factores de riesgo cardiovasculares. Si un paciente que toma un inhibidor del VEGF presenta dolor en el abdomen o el pecho, o presenta síntomas de isquemia, se lo debe examinar con urgencia.

Referencias

1. Wu Chia-Wei et al. “Vascular endothelial growth factor inhibitors and the risk of aortic aneurysm and aortic dissection” *JAMA Netw Open* 2024; 7 (3) (online: 11 pages) + Suppl. 13 pages.
2. Prescrire Rédaction “bévacizumab” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2024.

Pralsetinib: infecciones graves, incluso sin neutropenia (*Pralsetinib: severe infections, even without neutropenia*)

Rev Prescrire 2025; 34 (270): 133

Traducido por Salud y Fármacos, Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (3)

Tags: infecciones graves asociadas al consumo de *pralsetinib* (Gavreto), eventos adversos mortales relacionados con *pralsetinib* (Gavreto), tuberculosis extrapulmonar en pacientes tratados con *pralsetinib*

En 2024, la empresa Rigel, que comercializa el *pralsetinib* (Gavreto) en EE UU (ya no está autorizado en Europa) anunció algunos resultados de un ensayo clínico aleatorizado que se relacionan con el riesgo de infecciones graves asociadas a este medicamento [1].

El *pralsetinib*, un antineoplásico que se usa para tratar ciertos cánceres pulmonares, es un inhibidor de diferentes tirosinas cinasas, incluyendo a los receptores RET y VEGF [2].

Este ensayo clínico aleatorizado sin enmascaramiento comparó al *pralsetinib* con el tratamiento habitual para el cáncer pulmonar no microcítico metastásico con fusión *RET* positiva [1].

Al momento del análisis, 212 pacientes habían empezado uno de estos tratamientos. Se reportaron eventos adversos mortales en 14 pacientes (13%) en el grupo *pralsetinib* (incluyendo 5 infecciones mortales), versus 5 pacientes (4,8%) (y ninguna infección mortal) en el grupo control. Las infecciones graves ocurrieron en 28 pacientes (26%) en el grupo *pralsetinib*, versus 8 pacientes (7,7%) en el grupo control ($p=0,0004$). El riesgo relativo de infección grave fue de 3,3 (intervalo de confianza del 95% [IC95]: 1,6-7,1).

La mitad de las infecciones graves ocurrieron durante los primeros 66 días de exposición. La mayoría de las infecciones graves no fueron precedidas por neutropenia o linfocitopenia [1].

Aproximadamente un 50% de las infecciones graves fueron infecciones pulmonares. Las infecciones oportunistas ocurrieron

en 7 pacientes (todos en el grupo *pralsetinib*), sobre todo neumonía provocada por *Pneumocystis jirovecii*, citomegalovirus o legionela, y candidiasis esofágica [1].

Estos riesgos se añaden al riesgo ya demostrado de tuberculosis extrapulmonar en pacientes tratados con *pralsetinib* [3].

En la Unión Europea, el permiso de comercialización condicional del *pralsetinib* se revocó a finales de 2024, a pedido de la empresa [4].

En la práctica, el *pralsetinib* se autorizó prematuramente en 2022 en base a los resultados de un ensayo clínico no comparativo, sin evidencia convincente de su eficacia clínica [5]. Se lo retiró del mercado a finales de 2024 por el riesgo de desencadenar infecciones graves y, en ocasiones, mortales.

Este es otro ejemplo de una apuesta riesgosa: en base a datos disponibles limitados se otorga un permiso de comercialización condicional y se expone a los pacientes a los riesgos de un medicamento.

Referencias

1. Rigel "Important drug warning. Gavreto° (pralsetinib), new warning and precaution: severe and fatal infection" letter to health professionals 29 October 2024: 3 pages.
2. Prescrire Rédaction "Anti-RET: selpercatinib et pralsétinib" Interactions Médicamenteuses Prescrire 2025.
3. Prescrire Editorial Staff "Pralsetinib: extrapulmonary tuberculosis" *Prescrire Int* 2024; 33 (263): 246.
4. European Commission "Commission implementing decision of 24.10.2024 withdrawing, at the holder's request, the conditional marketing authorisation granted by Decision C (2021) 8502(final) for "Gavreto - pralsetinib": 3 pages.
5. Prescrire Editorial Staff "Pralsetinib (Gavreto°) in metastatic lung cancer with RET mutation" *Prescrire Int* 2023; 32 (246): 70.

Semaglutida. El PRAC concluye que la afección ocular NAION es un efecto secundario muy raro de los medicamentos que contienen semaglutida Ozempic, Rybelsus y Wegovy

(PRAC concludes eye condition NAION is a very rare side effect of semaglutide medicines Ozempic, Rybelsus and Wegovy)

Agencia Europea de Medicamentos (EMA), 13 de junio de 2025.

<https://www.ema.europa.eu/en/news/prac-concludes-eye-condition-naion-very-rare-side-effect-semaglutide-medicines-ozempic-rybelsus-wegovy>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (3)

Tags: Revisión de seguridad de *semaglutida*, neuropatía óptica inducida por *semaglutida*, *semaglutida* y pérdida de visión en pacientes diabéticos, deterioro visual asociado a *topiramato*

El Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia (PRAC por su sigla en inglés *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) de la EMA ha concluido la revisión de los medicamentos que contienen *semaglutida* tras la preocupación suscitada por un posible aumento del riesgo de desarrollar neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION), una afección ocular que puede causar pérdida de visión.

Semaglutida, un agonista del receptor GLP-1, es el principio activo de medicamentos que se utilizan en el tratamiento de la diabetes y la obesidad (en concreto Ozempic, Rybelsus y Wegovy).

Tras revisar todos los datos disponibles sobre NAION con *semaglutida*, incluyendo datos de estudios preclínicos, ensayos clínicos, vigilancia post comercialización y la bibliografía médica, el PRAC ha concluido que la NAION es un efecto secundario muy raro de la *semaglutida* (lo que significa que puede afectar hasta a 1 de cada 10.000 personas que toman *semaglutida*).

Los resultados de varios estudios epidemiológicos a gran escala sugieren que la exposición a *semaglutida* en adultos con diabetes tipo 2 se asocia con un aumento de aproximadamente el doble del riesgo de desarrollar la NAION, en comparación con las personas que no toman el medicamento.

Esto corresponde a aproximadamente un caso adicional de NAION por cada 10.000 personas-año de tratamiento. Un caso por persona-año corresponde a una persona que toma *semaglutida* durante un año. Los datos de ensayos clínicos también indican un riesgo ligeramente mayor de desarrollar la enfermedad en personas que toman *semaglutida*, en comparación con quienes toman placebo (un tratamiento ficticio).

Por lo tanto, la EMA ha recomendado que se actualice la información del producto de los medicamentos con *semaglutida* para incluir la NAION como un efecto secundario con una frecuencia de «muy rara». Si los pacientes experimentan una pérdida repentina de la visión o un empeoramiento rápido de la visión durante el tratamiento con *semaglutida*, deben contactar a su médico de inmediato. Si se confirma la NAION, se debe suspender el tratamiento con *semaglutida*.

La *semaglutida* actúa de la misma forma que el GLP-1 (una hormona natural del organismo), aumentando la cantidad de insulina que el páncreas libera en respuesta a los alimentos. Esto ayuda a controlar los niveles de glucosa en sangre. La *semaglutida* también regula el apetito al aumentar la sensación de saciedad a la vez que reduce la ingesta de alimentos, el hambre y los antojos.

Más información sobre el procedimiento

La posible asociación entre la exposición a la *semaglutida* y la neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica se evaluó como parte de una intervención post autorización derivada de una evaluación de los informes periódicos de seguridad.

La revisión ha sido realizada por el Comité responsable de la evaluación de los problemas de seguridad de los medicamentos

de uso humano (PRAC), que ha formulado una serie de recomendaciones. Las recomendaciones del PRAC se enviarán ahora al Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), responsable de las cuestiones relacionadas con los medicamentos de uso humano y que adoptará la opinión emitida por la Agencia.

Nota de Salud y Fármacos: Un estudio que analizó los datos de FAERS y comparó los reportes de deterioro visual vinculados al uso de *semaglutida* con los reportes asociados a otros medicamentos para la diabetes y la pérdida de peso [1] concluyó que el uso de *semaglutida* podría implicar un mayor riesgo de deterioro visual en comparación con otros medicamentos para la diabetes y la pérdida de peso, y hace un llamado a una vigilancia más estricta en la fase de seguimiento posterior a la comercialización de agonistas GLP-1.

Los resultados de la investigación [1] evidenciaron que la *semaglutida* presentó una frecuencia mayor de reportes de deterioro visual estadísticamente significativo en comparación con otros agonistas del receptor GLP-1 (rOR 1,95, IC 95% 1,75–2,17, $p < 0,0001$), con inhibidores DPP-4 (rOR 2,46, IC 95% 2,12–2,86, $p < 0,0001$), con inhibidores SGLT2 (rOR 3,89, IC 95% 3,35–4,51, $p < 0,0001$) y con *metformina* (rOR 2,23, IC 95% 1,90–2,62, $p < 0,0001$).

Los resultados del estudio [1] también mostraron diferencias similares frente a *fentermina* (rOR 1,57, IC 95% 1,07–2,31, $p = 0,026$) e inhibidor de lipasas gastrointestinales (*orlistat*) rOR 3,77, IC 95% 2,96–4,81, $p < 0,0001$. El *topiramato* fue la única excepción ya que mostró más reportes de deterioro visual que *semaglutida* (rOR 0,30, IC 95% 0,20–0,45, $p < 0,0001$).

Referencia:

1. Todd, C; Sutton, S; Buse, J. Increased vision impairment reports linked to semaglutide: analysis of FDA adverse event data. *BMC Medicine* 2025. <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-025-04031-z>

Terapias génicas. Reflexiones alrededor de las muertes relacionadas con terapias génicas para la Distrofia Muscular

Castrillón-Valencia N

ConsultorSalud, 28 de julio de 2025

<https://consultorsalud.com/reflexiones-terapias-genicas-distrofia-muscular/>

Sarepta Therapeutics enfrenta una creciente crisis de confianza tras la notificación de tres muertes asociadas a sus terapias génicas, dos casos vinculados a Elevidys, el tratamiento para la Distrofia Muscular de Duchenne (DMD, por su sigla en inglés *Duchenne Muscular Dystrophy*) y un caso asociado a la terapia experimental para la Distrofia Muscular de Cinturas (LGMD, por su sigla en inglés *Limb Girdle Muscular Dystrophy*).

La DMD es una enfermedad hereditaria ligada al cromosoma X y es la distrofia muscular infantil más común (afecta a 1 de cada 5.000 varones) [1]. Se caracteriza por la atrofia muscular progresiva, con pérdida de la capacidad para caminar, dependencia total de la silla de ruedas hacia los 12 o 13 años, y muerte en la tercera década de la vida por complicaciones respiratorias y cardíacas. Desarrollar una terapia eficaz para frenar el deterioro muscular y prolongar la capacidad de caminar

y la expectativa de vida continúan siendo objetivos terapéuticos prioritarios [2].

La FDA otorgó la aprobación por vía acelerada a Elevidys en 2023 y se ha administrado a más de 900 pacientes. En junio de 2024 se produjo la primera muerte de un adolescente de 16 años que había recibido dicho tratamiento y desarrolló insuficiencia hepática [3], reactivando las alertas sobre la seguridad de la terapia.

Aunque Sarepta atribuyó el desenlace fatal a una posible coinfección por citomegalovirus, la limitada evidencia clínica presentada para su aprobación (incluyendo solo 16 pacientes mayores de 8 años y 8 no ambulatorios), cuestionó la validez externa y la representatividad del ensayo clínico pivotal, sin desconocer el contexto de las enfermedades huérfanas.

La muerte de un segundo adolescente por insuficiencia hepática tras recibir la terapia génica Elevidys, ha generado temor y división en la comunidad de pacientes con DMD. En este caso, los síntomas relacionados con insuficiencia hepática empezaron a aparecer seis semanas después de haber iniciado la terapia génica [4].

Las Distrofias Musculares de Cinturas (LGMD) son trastornos hereditarios heterogéneos sin cura, que incluyen 29 formas recesivas (LGMDR) y 5 formas dominantes (LGMD) [5], con inicio en la infancia o adultez temprana y caracterizadas por debilidad muscular proximal progresiva, variabilidad fenotípica, que a veces cursa con afectación cardíaca o respiratoria y a medida que va progresando genera dependencia de caminador o silla de ruedas.

Encontrar una cura para la LGMD es difícil debido a su lenta evolución, por lo que la recopilación exhaustiva de datos a través de registros, redes y estudios de su historia natural es fundamental. Los estudios y registros son limitados y dispersos, dificultando su estandarización y el seguimiento [5].

Sarepta, en una carta dirigida a la comunidad con DMD el pasado 19 de julio [6] menciona que el tercer caso de muerte ocurrió en un ensayo clínico fase 1 (SRP-9004) con una terapia génica experimental diferente para tratar LGMDR tipo 2D. La compañía asegura que reportó ese fallecimiento a la FDA el 3 de julio y que el 20 de junio había notificado al ente regulador que la condición clínica del participante en el ensayo SRP-9004 se estaba tornando potencialmente fatal (un paciente adulto que murió por falla hepática). Según Whitlock [7], la compañía no divulgó este evento en su comunicación a inversionistas, lo que motivó críticas por parte de analistas y generó una pérdida bursátil del 27%.

Estos eventos adversos fatales, junto con los cuestionamientos sobre el proceder corporativo y el programa regulatorio de aprobación acelerada [8] han intensificado el debate sobre la

seguridad de las terapias génicas, particularmente en poblaciones pediátricas y en enfermedades huérfanas.

La EMA, aunque también cuenta con políticas de aprobación condicional para enfermedades graves sin alternativas terapéuticas [9], mantiene criterios más estrictos para la demostración de beneficio clínico y planes de seguimiento a largo plazo que los que la FDA aplicó en el caso de Elevidys.

La vía acelerada de la FDA, diseñada para facilitar el acceso temprano a terapias prometedoras para condiciones graves, ha sido objeto de cuestionamientos por permitir que se tomen decisiones basadas en criterios de valoración indirectos o subrogados y en poblaciones no representativas.

Utilizar datos subrepresentativos debilita la calidad del consentimiento informado, pues los riesgos reales no se cuantifican adecuadamente y por ende el consentimiento se otorga a pesar de los vacíos de conocimiento.

La aprobación acelerada de Elevidys, favorecida por funcionarios que ignoraron las objeciones técnicas de los revisores internos [10], sugiere la presencia de un riesgo regulatorio o de presión externa que socava la independencia técnica del proceso. La EMA, en contraste, exige planes detallados de seguimiento y reevaluación, aunque también ha enfrentado críticas similares en otras ocasiones.

Se suman tres fallecimientos vinculados a las terapias génicas de Sarepta, todos por presunta insuficiencia hepática aguda (Ver Cuadro 1), reactivando la controversia que rodeó la aprobación acelerada de Elevidys.

Estos casos también generan dilemas clínicos y éticos por su afectación a poblaciones pediátricas y adultos frágiles, especialmente vulnerables y sin acceso a otros tratamientos efectivos.

Cuadro 1. Resumen de casos recientes de muerte relacionados con terapias génicas

Terapia Génica	Indicación Terapéutica	Detalle de los casos
Elevidys	Distrofia Muscular de Duchenne (DMD)	Dos adolescentes fallecieron con insuficiencia hepática relacionada tras recibir Elevidys. Posterior al segundo deceso, la FDA solicitó suspender envíos del medicamento. Sarepta acató la solicitud de la FDA una semana después del pronunciamiento.
Terapia experimental del Ensayo Clínico Fase 1 SRP-9004	Distrofia Muscular de Cinturas Recesiva Tipo 2D (LGMDR)	Un participante adulto murió durante un ensayo clínico de fase uno. Sarepta confirmó el fallecimiento y se encuentra bajo investigación regulatoria, sin detallar aún causas precisas.

Fuente: Elaboración propia a partir de la información de los pronunciamientos de la FDA y de Sarepta que confirman los eventos. La investigación continúa en curso para determinar causalidad y posibles modificaciones a los protocolos de seguridad y cambios al etiquetado.

Se debería estudiar si los eventos descritos se hubieran podido prevenir con una mejor adherencia a los principios fundamentales de la bioética, particularmente los establecidos por las Pautas Éticas Internacionales del CIOMS y la declaración de Helsinki.

La Pauta 15 de CIOMS [11] enfatiza que toda investigación con personas en situaciones de vulnerabilidad debe tener una justificación científica sólida y debe al mismo tiempo minimizar el riesgo mediante evidencia preclínica robusta y criterios de

inclusión claros; la Pauta 23 resalta que la transparencia de las comunidades científicas y los entes reguladores es esencial para mantener la confianza pública.

Es conocido que el uso de terapias génicas implica riesgos inherentes, en especial los relacionados con hepatotoxicidad, como se ha documentado también con *onasemnogene abeparvovec* (Zolgensma) [12], que se utiliza para tratar la atrofia muscular espinal.

El numeral 16 de la declaración de Helsinki [13] enfatiza que los beneficios de la investigación deben superar los riesgos potenciales para los participantes, y el numeral 18 subraya la importancia de que los médicos evalúen cuidadosamente los riesgos y los beneficios potenciales y se aseguren de que los riesgos pueden ser manejados de manera satisfactoria antes de iniciar la investigación. En este caso, la relación riesgo/beneficio de las terapias génicas para los afectados podría haber sido sobrestimada.

Estos acontecimientos recientes relacionados con terapias génicas para la Distrofia Muscular revelan un desequilibrio preocupante entre la necesidad de innovación tecnológica en salud y la obligación ética de proteger la vida de los participantes en ensayos clínicos y de los usuarios de las tecnologías aprobadas.

El desarrollo de terapias génicas representa un avance de la ciencia en la búsqueda de tratamientos para enfermedades donde históricamente solo había cuidados paliativos. Sin embargo, conforme a las Pautas Éticas Internacionales [11, 13] es imperativo subrayar que la innovación biomédica no puede desligarse del deber de proteger la vida y la seguridad de quienes acuden a la esperanza de la experimentación confiando en la idoneidad científica y regulatoria.

La muerte de los dos adolescentes impacta profundamente a la comunidad con DMD, que enfrenta una enfermedad progresiva y letal, y que ahora, además, carga con la incertidumbre de elegir entre la expectativa de vida esperada con los cuidados convencionales o los riesgos de una terapia novedosa (para quienes esta opción es asequible).

Una reflexión más profunda debería abarcar las dudas éticas sobre la proporcionalidad del riesgo, la calidad del consentimiento informado, la revisión crítica de los procesos de desarrollo, evaluación y aprobación de tecnologías en salud, la asequibilidad de terapias de alto costo y el equilibrio entre la urgencia por acceder a tratamientos innovadores frente a la flexibilización de los estándares éticos, metodológicos y regulatorios.

Referencias:

1. Elangkovan N, Dickson G. Gene Therapy for Duchenne Muscular Dystrophy. *J Neuromuscul Dis.* 2021;8(s2):S303-S316. doi: 10.3233/JND-210678. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34511510/>
2. Matthews E, Brassington R, Kuntzer T, Jichi F, Manzur AY. Corticosteroids for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 May 5;2016(5):CD003725. doi: 10.1002/14651858.CD003725.pub4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27149418/>
3. Salud y Fármacos. Terapia génica en la Distrofia de Duchenne y riesgo de falla hepática: primera muerte con Elevidys. *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2025; 28(2) Pag 49. <https://www.saludyfarmacos.org/wp-content/files/may202506.pdf>
4. Feuerstein, A y Mast, J. After second Sarepta death, Duchenne muscular dystrophy community is racked by recrimination and worry. *Statnews* Jun 16, 2025. <https://www.statnews.com/2025/06/16/duchenne-muscular-dystrophy-community-reacts-second-death-sarepta-therapeutics-elevidys/>
5. Faedo E, Tahiri I, Alimi C, Shoaib H, Severa G, Olivier S, Degove S, Richard I, Malfatti E. Review: Limb-girdle muscular dystrophies (LGMDs) existing registries and natural history studies: Where do we stand? *J Neuromuscul Dis.* 2025 Jul 7:22143602251355316. doi: 10.1177/22143602251355316. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40624937/>
6. Comunicado oficial de Sarepta Therapeutics. Community letter: Update regarding Elevidys. Jul 19, 2025. <https://www.sarepta.com/community-letter-update-regarding-elevidys>
7. Whitlock, J. Updated: Sarepta patient dies in limb-girdle study, latest death after earlier safety concerns. *Endpoints*, July 17, 2025. <https://endpoints.news/sarepta-patient-dies-in-study-for-limb-girdle-muscular-dystrophy-raising-more-safety-concerns/>
8. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Accelerated Approval Program. <https://www.fda.gov/drugs/information-healthcare-professionals-drugs/accelerated-approval-program>
9. European Medicines Agency (EMA). Conditional marketing authorisation. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation>
10. Salud y Fármacos. Ensayos clínicos cuestionados: Los resultados de los ensayos clínicos para la enfermedad de Duchenne cuestionan las terapias génicas. *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos y Ética* 2025; 28 (1) https://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/boletines/feb202506/24_lo/
11. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans, 2016. <https://cioms.ch/publications/product/international-ethical-guidelines-for-health-related-research-involving-humans/>
12. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Zolgensma. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201443001/FT_1201443001.html
13. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki – Principios Éticos para la Investigación médica con seres humanos. Oct 2024. <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki/>

Tirzepatida para la insuficiencia cardíaca en adultos con obesidad (*Tirzepatide in heart failure in adults with obesity*)

Prescrire International 2025; 34 (271): 156-157

Traducido por Salud y Fármacos, *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (3)

Tags: uso de *tirzepatida* e insuficiencia cardíaca, efectos adversos de *tirzepatida*, *tirzepatida* y aumento de la mortalidad

- Los resultados de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para estudiar el uso de la *tirzepatida* en

731 adultos con obesidad e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada sugieren que la *tirzepatida* aumenta la mortalidad.

En la Unión Europea, la *tirzepatida*, un agonista dual de GLP-1 y GIP, está autorizada para administrar en forma de inyectable subcutáneo para tratar a algunos adultos con diabetes tipo 2 y a algunos adultos con obesidad o sobrepeso. Para estos problemas, a comienzos de 2025 no se había demostrado que representara un avance terapéutico real sobre los agonistas de GLP-1, como la *semaglutida* o la *dulaglutida* inyectables [1,2].

Un ensayo clínico aleatorizado doble ciego (el ensayo clínico “Summit”) comparó a la *tirzepatida* con un placebo en adultos con obesidad e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada. Se han publicado los resultados detallados de este ensayo clínico [3].

Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada: tratamiento sintomático. No se ha demostrado que ningún medicamento alargue la supervivencia de los pacientes con insuficiencia cardíaca “con fracción de eyección preservada”, es decir, con una fracción de eyección ventricular izquierda mayor o igual al 50% en la ecocardiografía. Los objetivos del tratamiento farmacológico son principalmente aliviar los síntomas y prevenir la hospitalización.

En la práctica, los medicamentos de primera línea para tratar este problema son algunos diuréticos, algunos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o bloqueantes del receptor de angiotensina II (BRA), y algunos betabloqueantes. Los inhibidores de SGLT2 (“gliflozinas”) *empagliflozina* y *dapagliflozina* son los únicos medicamentos que han demostrado reducir el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca, por lo general en combinación con varios medicamentos de primera línea [4].

Un ensayo clínico controlado con placebo de la *tirzepatida* en pacientes con obesidad e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada. El ensayo clínico Summit incluyó a 731 adultos con obesidad e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada. La media de la edad fue de 65 años, y aproximadamente un 54% eran mujeres. Tres cuartos de ellos padecían una insuficiencia cardíaca de clase II según la clasificación NYHA, es decir, una limitación leve de la actividad física con síntomas que aparecen solo durante el esfuerzo físico. Tenían una media del índice de masa corporal (IMC) de 38 kg/m².

Además de su tratamiento habitual, estos pacientes recibieron una inyección subcutánea semanal de un placebo o de *tirzepatida*, comenzando con una dosis de 2,5 mg por semana, que se aumentó en incrementos de 2,5 mg cada cuatro semanas (al no padecer efectos adversos intolerables) hasta un máximo de 15 mg semanales. El tratamiento habitual del 19% de los pacientes en el grupo *tirzepatida* incluyó una gliflozina, versus el 15,5% en el grupo placebo [3].

Con la anuencia de la FDA de EE UU, según los autores, se modificaron los criterios principales de valoración durante el ensayo clínico debido a que se anticiparon dificultades para interpretar los criterios de valoración que se habían planeado originalmente.

Tras esta modificación del protocolo, los criterios principales de valoración fueron los siguientes: un criterio compuesto de muerte

por causas cardiovasculares (o desconocidas) y el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca; y una modificación en el puntaje de la calidad de vida que tiene en cuenta los síntomas de la insuficiencia cardíaca [3].

Menos pacientes con empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en el grupo *tirzepatida*, pero posiblemente más muertes.

Se dio seguimiento a la mitad de los pacientes durante más de dos años. Durante el período de seguimiento, 19 pacientes en el grupo *tirzepatida* murieron, versus 15 en el grupo placebo, lo que corresponde a una tasa de mortalidad por todas las causas de 2,8% por año versus 2,2%. En el grupo *tirzepatida*, 10 pacientes murieron por causas cardiovasculares o causas desconocidas, versus 5 en el grupo placebo, lo que corresponde a una tasa de mortalidad por causas cardiovasculares o causas desconocidas de 1,5% por año versus 0,7%. Estas diferencias no son estadísticamente significativas, pero constituyen una señal de seguridad para un posible aumento de la mortalidad con la *tirzepatida* [3].

Las muertes por causas cardiovasculares (o desconocidas) o el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca ocurrieron durante el período de seguimiento en 36 pacientes en el grupo *tirzepatida*, versus 56 pacientes en el grupo placebo, lo que corresponde al 5,5% por año versus el 8,8% ($p=0,03$). Esta diferencia se debe principalmente a la menor proporción de pacientes en el grupo *tirzepatida* cuya insuficiencia cardíaca empeoró: 8% por año, versus 14,2% en el grupo placebo [3].

Un perfil de efectos adversos que probablemente es similar al de los agonistas de GLP-1.

Se puede esperar que la *tirzepatida* tenga al menos los mismos efectos adversos que los agonistas de GLP-1, que consisten principalmente en: trastornos gastrointestinales frecuentes, incluyendo náuseas, vómitos, diarrea, disminución del apetito y obstrucción intestinal; insuficiencia renal; cálculos biliares y colecistitis; pancreatitis; hipoglucemia; reacciones de hipersensibilidad; y reacciones en el lugar de la inyección. A comienzos de 2025, no se había descartado un aumento del riesgo de suicidio. También se debería tomar en cuenta el riesgo de cáncer, especialmente de tiroides o páncreas, con el tratamiento a largo plazo [1].

En el ensayo clínico Summit, más pacientes en el grupo *tirzepatida* interrumpieron el tratamiento debido a un evento adverso (6,3% versus 1,4% en el grupo placebo), principalmente debido a trastornos gastrointestinales. En el grupo *tirzepatida*, hubo una incidencia mayor de fibrilación auricular (6,3% versus 3,3% [graves en el 1,9% versus el 0,8%]) e infecciones de las vías urinarias (9,9% versus 6% [graves en el 1,4% versus el 0,3%]). El artículo publicado que resume los resultados de este ensayo clínico no menciona efectos adversos previamente desconocidos de la *tirzepatida* [3].

Interacciones farmacológicas con consecuencias nocivas y en ocasiones graves.

Al igual que los agonistas de GLP-1, la *tirzepatida* enlentece el vaciamiento gástrico, lo que puede alterar la absorción gastrointestinal de medicamentos que se administran por vía oral y aumentar el riesgo de aspiración pulmonar del contenido gástrico durante la anestesia. Se debe prestar especial atención al

riesgo de interacciones cuando se usa la *tirzepatida* con medicamentos que tienen un índice terapéutico estrecho o con los anticonceptivos orales (debido a una reducción previsible de la eficacia anticonceptiva) [1].

En estudios con animales la *tirzepatida* redujo el crecimiento fetal y aumentó la incidencia de malformaciones, en particular viscerales y esqueléticas. No se dispone de suficientes datos sobre su uso en embarazadas como para descartar un riesgo de malformaciones. La información para la prescripción disponible en EE UU recomienda que las mujeres que están usando anticonceptivos orales usen otro método anticonceptivo o añadan un método de barrera, como condones externos (antes llamados masculinos) o internos (antes llamados femeninos) [1].

En la práctica, no ofrezca *tirzepatida* a adultos con obesidad e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada fuera del contexto de los ensayos clínicos. A comienzos de 2025, existía mucha incertidumbre sobre los efectos de la *tirzepatida* en adultos con obesidad e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada. En el ensayo clínico Summit, no se demostró que la *tirzepatida* reduzca la mortalidad. Por el

contrario, los resultados de este ensayo clínico sugieren un aumento de la mortalidad por todas las causas y de la mortalidad cardiovascular con la *tirzepatida*, lo que justifica que este tratamiento se aborde con gran cautela.

No existe justificación para ofrecer *tirzepatida* a pacientes con obesidad e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada fuera del contexto de un ensayo clínico.

Referencias seleccionadas de la búsqueda bibliográfica de Prescrire

1. Prescrire Editorial Staff “Tirzepatide (Mounjaro®) in type 2 diabetes. No better than a GLP-1 agonist” *Prescrire Int* 2024; 33 (264): 257-259.
2. Prescrire Editorial Staff “Tirzepatide in obesity: not shown to represent a therapeutic advance over semaglutide as of mid-2024” *Prescrire Int* 2024; 33 (264): 272.
3. Packer M et al. “Tirzepatide for heart failure with preserved ejection fraction and obesity” *N Engl J Med* 2024; doi: 10.1056/NEJMoa2410027: 11 pages + protocol: 382 pages + supplementary appendix: 33 pages.
4. Prescrire Rédaction “Insuffisance cardiaque à fraction d’éjection préservée. Faute de données probantes, des choix médicamenteux pragmatiques” *Rev Prescrire* 2024; 44 (491): 673-681.

Valaciclovir: más casos de lesión renal aguda con neurotoxicidad

(*Valaciclovir: more cases of acute kidney injury with neurotoxicity*)

Prescrire International 2025; 34 (271): 165

Traducido por Salud y Fármacos, *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (3)

Tags: *valaciclovir* y lesión renal aguda, *valaciclovir* y neurotoxicidad, depósitos de cristales de *aciclovir* en túbulos renales, ajustar dosis de *aciclovir* según función renal

El informe de un caso clínico australiano es un buen recordatorio de que el *aciclovir* y el *valaciclovir* conllevan un riesgo de lesión renal aguda [1,2].

Un septuagenario se presentó en urgencias con disartria y ataxia, que se habían presentado ese día, junto con antecedentes de dos días de anorexia, náuseas, malestar y prurito generalizado [1]. Tres días antes, había comenzado a tomar 3g de *valaciclovir* al día por vía oral para tratar el zóster. Los análisis de sangre revelaron una lesión renal aguda, con un nivel de creatinina de 374 micromol/L, una tasa de filtrado glomerular de 13 ml/min/1,73m² y un nivel de potasio de 5,5 mmol/l. Las pruebas de la función renal que se habían realizado tres semanas antes habían sido normales [1].

Se interrumpió el *valaciclovir* inmediatamente y se comenzó la hidratación intravenosa. La creatinina sérica alcanzó los 388 micromol/l durante el primer día de hospitalización y luego disminuyó. Los electrolitos séricos volvieron a la normalidad para el cuarto día de hospitalización [1]. Otros análisis realizados durante la estancia hospitalaria no mostraron evidencias de que la lesión renal se debiera a infecciones o a causas inmunomediadas o inflamatorias. La causa más probable eran los depósitos de cristales de *aciclovir* en los túbulos renales [1].

Los trastornos de la función renal predisponen a los pacientes a que el *aciclovir* se acumule y aumentan el riesgo de efectos adversos dependientes de la dosis, que incluyen efectos sobre el sistema nervioso central [2-4].

Una mujer japonesa de 72 años con función renal normal que estaba tomando 3g de *valaciclovir* por día para el zóster se presentó en urgencias con disartria y trastornos de la marcha y la coordinación. Las imágenes cerebrales descartaron un ictus. Se demostró que padecía una lesión hepática aguda, y recibió hemodiálisis durante tres días.

La concentración plasmática de *aciclovir* medida en urgencias era muy alta: 44 microgramos/ml (en comparación, el resumen de las características del producto francés menciona un pico de la concentración de aproximadamente 5 microgramos/ml después de tomar 1g de *valaciclovir*). Los trastornos se resolvieron sin dejar secuelas [5,6].

En la práctica, se debe ejercer mucho cuidado para prevenir el deterioro de la función renal en pacientes tratados con *valaciclovir*.

Se debe garantizar que estén bien hidratados y prestar mucha atención a la función renal si se combina con otro medicamento que conlleve un riesgo de deshidratación o de insuficiencia renal, y se debe analizar la creatinina sérica si se presentan trastornos inexplicables. Antes de empezar a usar *aciclovir* o *valaciclovir*, se debe ajustar la dosis de acuerdo con la función renal estimada.

Referencias

1. Kirkland J and Suganthan P “Valacyclovir-associated acute kidney injury” *Drug Ther Bull* 2023; 61 (10): 156- 159.
2. Prescrire Rédaction “Aciclovir, valaciclovir et famciclovir” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2025.
3. Prescrire Editorial Staff “Aciclovir, valaciclovir: encephalopathy in the presence of renal failure (continued)” *Prescrire Int* 2022; 31 (239): 191.
4. ANSM “RCP-Zelitrex” 27 January 2023.

5. Kato K et al. "Valacyclovir-associated acute kidney injury and encephalopathy in an elderly woman with normal kidney function: a case report" *CNE Case Reports* 2023; 12: 221-225.

6. ANSM "RCP Valaciclovir Biogaran" 18 January 2024.

Nicotinamida. Las dosis altas del suplemento de vitamina B3 nicotinamida para el glaucoma, pueden causar daño hepático
(*High Doses of the Vitamin B3 Supplement Nicotinamide for Glaucoma May Cause Liver Damage*)
Worst Pills, Best Pills. Mayo de 2025.

Traducido por Salud y Fármacos, *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (3)

Tags: efectos adversos de nicotinamida, efectos adversos de suplementación con nicotinamida a dosis altas, suplementación con niacina y enfermedades hepáticas (incluyendo insuficiencia hepática)

El glaucoma hace referencia a un grupo de enfermedades oculares crónicas que pueden dañar el nervio óptico, provocando pérdida de la visión y ceguera si no se trata a tiempo [1, 2]. Aunque los primeros signos y síntomas no suelen ser perceptibles, se pueden detectar mediante exámenes oculares exhaustivos realizados periódicamente por un optómetra u oftalmólogo.

Uno de los principales factores de riesgo del glaucoma es el aumento de la presión dentro del ojo, conocida como presión intraocular. Por desgracia, aunque el aumento de la presión intraocular se trata eficazmente con medicamentos, muchos pacientes con glaucoma siguen sufriendo daños en el nervio óptico y pérdida del campo visual.

Recientemente, se ha estudiado la suplementación con *nicotinamida*, una forma de vitamina B3, como una manera adicional de proteger el nervio óptico en pacientes afectados de glaucoma. Aunque se están realizando estudios, la *nicotinamida* no está aprobada para tratar el glaucoma y se desconoce su seguridad.

En este artículo se analiza un documento de posición sobre el uso de la *nicotinamida* para el glaucoma y el riesgo de daño hepático inducido por el fármaco, publicado en enero de 2025 por la Sociedad Americana del Glaucoma y la Academia Americana de Oftalmología [3].

Dado que la *nicotinamida* es un suplemento alimenticio, se puede obtener sin receta.

Si padece glaucoma, el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen está de acuerdo con el documento de posición y recomienda que no utilice *nicotinamida* en dosis elevadas, a menos que participe en un ensayo clínico en el que su función hepática se monitoree estrechamente. Si padece una enfermedad hepática, o la ha padecido en el pasado, no debe tomar suplementos de *nicotinamida*.

La *niacina* —otro suplemento alimenticio— también es una forma de vitamina B3. Sin embargo, la *niacina* y la *nicotinamida* no son intercambiables. Se sabe que la *niacina* daña el hígado en dosis elevadas y no se está aprobado como tratamiento del glaucoma [4].

Antecedentes del glaucoma

En EE UU, alrededor de 3 millones de personas padecen glaucoma [5]. Aunque puede afectar a cualquier persona, esta

enfermedad ocular es más frecuente en quienes tienen antecedentes de glaucoma en su familia y en adultos mayores de 60 años. Además, los adultos de raza negra mayores de 40 años tienen entre seis y ocho veces más probabilidades que los de raza blanca de desarrollar glaucoma. Las personas diabéticas tienen el doble de probabilidades de desarrollar glaucoma en comparación con las personas sin diabetes.

Se desconocen las causas exactas del glaucoma y en la actualidad no existe cura [6]. El tratamiento más habitual consiste en aliviar la presión intraocular alta con colirios de venta con receta [7]. Si los colirios no funcionan como es debido, puede ser necesario recurrir a medicamentos orales, tratamiento con láser o intervención quirúrgica para ayudar a drenar el líquido intraocular.

La *nicotinamida* ha entrado en escena recientemente, después de que los resultados de estudios en animales y personas sugirieran que la administración de suplementos en dosis altas puede ayudar a proteger el nervio óptico en pacientes con glaucoma [8].

Antecedentes de la vitamina B3

La vitamina B3, tanto en forma de *nicotinamida* como de *niacina*, se encuentra en muchos suplementos multivitamínicos y ayuda al organismo a convertir los alimentos en fuente de energía [9]. La vitamina B3 también es importante para el funcionamiento celular. La mayoría de la gente obtiene suficiente vitamina B3 de los alimentos que ingiere.

Especialmente en dosis altas, la suplementación con *niacina* se asocia a enfermedades hepáticas, incluyendo la insuficiencia hepática. La suplementación con *nicotinamida* se asocia a menos efectos adversos, pero a dosis altas (500 miligramos [mg] al día, o más) puede causar diarrea, hematomas que se producen con facilidad o hemorragias. A dosis aún mayores (3.000 mg/día), el consumo de *nicotinamida* puede provocar vómitos, náuseas y daños hepáticos.

Los ensayos clínicos que evaluaron el efecto de la *nicotinamida* en el glaucoma utilizaron suplementos con unos 3.000 mg de *nicotinamida* al día, lo que supone 150 veces la dosis diaria recomendada de 20mg al día [10]. Para proteger a los participantes de las lesiones hepáticas inducidas por fármacos, todos los ensayos excluyeron a los pacientes con antecedentes de enfermedad hepática. A pesar de ello, entre los más de 300 participantes en estudios sobre glaucoma completados y en curso, se han identificado al menos dos casos de lesiones hepáticas inducidas por fármacos.

Además, los resultados disponibles no han establecido la seguridad de la suplementación con *nicotinamida* ni si el suplemento puede ralentizar la progresión del glaucoma a largo

plazo [11, 12]. El documento de posición advertía que el beneficio potencial de la *nicotinamida* solo se podría "detectar en un entorno de investigación" y podría no resultar en una "recuperación visual que tuviera un impacto importante para el paciente" [13].

Por este motivo, estos grupos médicos advierten que las dosis altas de *nicotinamida* para el tratamiento del glaucoma solo se deben considerar como parte de un ensayo clínico en el que se vigile estrechamente la función hepática. Cuando se consideren dosis más bajas (que el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen no recomienda fuera de un ensayo clínico), solo se debe hacer en colaboración con un médico de atención primaria y con la realización periódica de pruebas de la función hepática.

Qué hacer

No tome *nicotinamida* ni suplementos de *niacina* para prevenir o tratar el glaucoma, a menos que esté inscrito en un ensayo clínico.

Si desarrolla algún posible efecto adverso de la *nicotinamida*, como distensión abdominal, estreñimiento, náuseas o dolor de cabeza, comuníquelo inmediatamente a los investigadores del estudio o a su médico de atención primaria, para que puedan evaluarlo.

Busque atención médica inmediata si presenta signos de lesión hepática inducida por el medicamento, como ictericia (coloración amarillenta de la piel o los ojos), orina oscura o heces de color claro.

Asegúrese de someterse periódicamente a exámenes oculares completos, sobre todo si corre un mayor riesgo de desarrollar glaucoma u otras enfermedades oculares. Si desarrolla nuevos síntomas visuales, como puntos ciegos en la visión periférica, consulte inmediatamente a un oftalmólogo.

Los hábitos saludables, como hacer actividad física, mantener un peso saludable y controlar la presión arterial, pueden ayudar a prevenir la pérdida de visión causada por el glaucoma.

Referencias

1. Shukla AG, Cioffi GA, John SWM, et al. American Glaucoma Society-American Academy of Ophthalmology position statement on nicotinamide use for glaucoma neuroprotection. *Ophthalmol Glaucoma*. 2025 Jan 10:S2589-4196(25)00007-9.
2. National Eye Institute. Glaucoma. December 10, 2024. <https://www.nei.nih.gov/learn-about-eye-health/eye-conditions-and-diseases/glaucoma>. Accessed March 5, 2025.
3. Shukla AG, Cioffi GA, John SWM, et al. American Glaucoma Society-American Academy of Ophthalmology position statement on nicotinamide use for glaucoma neuroprotection. *Ophthalmol Glaucoma*. 2025 Jan 10:S2589-4196(25)00007-9.
4. National Institutes of Health. Niacin: Fact sheet for consumers. March 21, 2022. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Niacin-Consumer/>. Accessed March 11, 2025.
5. Centers for Disease Control and Prevention. About glaucoma. May 15, 2024. <https://www.cdc.gov/vision-health/about-eye-disorders/glaucoma.html>. Accessed March 10, 2025.
6. National Eye Institute. Glaucoma. December 10, 2024. <https://www.nei.nih.gov/learn-about-eye-health/eye-conditions-and-diseases/glaucoma>. Accessed March 10, 2025.
7. National Eye Institute. Glaucoma medicines. December 5, 2024. <https://www.nei.nih.gov/learn-about-eye-health/eye-conditions-and-diseases/glaucoma/glaucoma-medicines>. Accessed March 10, 2025.
8. Shukla AG, Cioffi GA, John SWM, et al. American Glaucoma Society-American Academy of Ophthalmology position statement on nicotinamide use for glaucoma neuroprotection. *Ophthalmol Glaucoma*. 2025 Jan 10:S2589-4196(25)00007-9.
9. National Institutes of Health. Niacin: Fact sheet for consumers. March 21, 2022. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Niacin-Consumer/>. Accessed March 11, 2025.
10. Shukla AG, Cioffi GA, John SWM, et al. American Glaucoma Society-American Academy of Ophthalmology position statement on nicotinamide use for glaucoma neuroprotection. *Ophthalmol Glaucoma*. 2025 Jan 10:S2589-4196(25)00007-9.
11. De Moraes CG, John SWM, Williams PA, et al. Nicotinamide and pyruvate for neuroenhancement in open-angle glaucoma: A phase 2 randomized clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2022 Jan 1;140(1):11-18.
12. Hui F, Tang J, Williams PA, et al. Improvement in inner retinal function in glaucoma with nicotinamide (vitamin B3) supplementation: A crossover randomized clinical trial. *Clin Exp Ophthalmol*. 2020 Sep;48(7):903-914.
13. Shukla AG, Cioffi GA, John SWM, et al. American Glaucoma Society-American Academy of Ophthalmology position statement on nicotinamide use for glaucoma neuroprotection. *Ophthalmol Glaucoma*. 2025 Jan 10:S2589-4196(25)00007-9.

Interacciones

Inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina y estatinas: evaluación del riesgo potencial de rhabdomiólisis debido a la interacción farmacológica

(*Cyclin-dependent Kinase Inhibitors and Statins: Assessing the Potential Risk of Rhabdomyolysis Due to Drug Interaction*)
Portal de Medicamentos y Productos de Salud, Health Canada

<https://dhpp.hfpb-dgpsa.ca/review-documents/resource/SSR1742565339867>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (3)

Tags: la rhabdomiólisis y la interacción farmacológica entre inhibidores de ciclinas y estatinas, riesgo de rhabdomiólisis por interacción entre *palbociclib* y estatinas

Resumen de la Revisión de Seguridad

Producto: Inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina (CDKI, por su sigla en inglés): productos que contienen *abemaciclib*, *palbociclib* y *ribociclib*.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa, conocidos como estatinas: productos que contienen *atorvastatina*, *fluvastatina*, *lovastatina*, *pravastatina*, *rosuvastatina* y *simvastatina*.

Posible problema de seguridad

Rhabdomiólisis (degradación o lisis del tejido muscular) debido a la interacción farmacológica (cuando un fármaco afecta el comportamiento de otro en el organismo) entre CDKI y estatinas.

Mensaje Clave

La revisión de Health Canada encontró una posible relación entre el riesgo de rabdomiólisis y la interacción farmacológica entre CDKI y estatinas.

Health Canada colaborará con los fabricantes para actualizar la información de seguridad del producto en la monografía canadiense del producto (CPM) para todos los CDKI, a fin de incluir el riesgo de rabdomiólisis debido a la interacción farmacológica con estatinas. Health Canada también informará a los profesionales sanitarios sobre esta actualización mediante un comunicado de Health Product InfoWatch.

Resumen

Health Canada revisó el riesgo potencial de rabdomiólisis y la interacción farmacológica entre CDKI y estatinas. La revisión de seguridad se originó a raíz de la investigación de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) sobre el riesgo con *palbociclib* y estatinas.

La rabdomiólisis es una afección poco frecuente y potencialmente mortal en la que los músculos se descomponen y su contenido se libera al torrente sanguíneo. Esto puede provocar daño orgánico, como insuficiencia renal. La rabdomiólisis es un riesgo conocido asociado con las estatinas.

Algunos fármacos pueden aumentar la exposición del organismo a las estatinas lo que aumenta el riesgo de rabdomiólisis relacionada con las estatinas. Si bien el riesgo de rabdomiólisis es conocido y está bien documentado para las estatinas, esta revisión investigó el riesgo potencial de rabdomiólisis por la interacción farmacológica entre los CDKI y las estatinas.

Uso en Canadá

Los inhibidores de la cinasa dependiente de ciclina (ICC) son una clase de medicamentos de venta con receta, cuya comercialización en Canadá está autorizada para el tratamiento de un tipo específico (y frecuente) de cáncer de mama.

Las estatinas también son medicamentos de venta con receta, autorizados para su venta en Canadá. Se utilizan junto con la dieta para reducir los niveles de colesterol y triglicéridos (grasas) en sangre, así como para reducir el riesgo de infarto o accidente cerebrovascular en pacientes con factores de riesgo para problemas cardíacos.

Los ICC se comercializan en Canadá desde 2016. Actualmente, hay tres ICC disponibles en Canadá (*abemaciclib*, *palbociclib* y *ribociclib*) en comprimidos y cápsulas orales de un solo ingrediente, bajo diferentes marcas y versiones genéricas.

Las estatinas se comercializan en Canadá desde 1995. Actualmente, existen seis estatinas disponibles en Canadá (*atorvastatina*, *fluvastatina*, *lovastatina*, *pravastatina*, *rosuvastatina* y *simvastatina*) en comprimidos y cápsulas orales de un solo ingrediente y de combinación fija, con diferentes marcas comerciales y versiones genéricas.

En los últimos 5 años se dispensaron más de 270.000 recetas de CDKI en Canadá. El *palbociclib* representó cerca del 80% de dichas recetas. En el mismo período se dispensaron aproximadamente 237 millones de recetas de estatinas en

Canadá. La *rosuvastatina* y la *atorvastatina* representaron más del 90% de dichas recetas.

Resultados de la revisión de seguridad

Health Canada revisó la información disponible proporcionada por los fabricantes, y realizó búsquedas de información relevante en las bases de datos de Canada Vigilance y la literatura científica.

Health Canada revisó 13 casos (1 canadiense y 12 internacionales) de rabdomiólisis en pacientes que tomaban un CDKI (*palbociclib* o *ribociclib*) y una estatina (*rosuvastatina* o *simvastatina*). Se determinó que los 13 casos podrían estar relacionados con la interacción farmacológica entre los CDKI y las estatinas. No se reportaron muertes en ninguno de los casos.

En todos los casos (n=13) los pacientes habían recibido tratamiento con estatinas antes de iniciar el tratamiento con CDKI. En 8 de estos casos los pacientes habían recibido tratamiento con estatinas durante más de un año, sin experimentar rabdomiólisis, antes del inicio del tratamiento con CDKI. En 6 de estos 8 casos, la rabdomiólisis se produjo dentro de los 30 días posteriores a la adición de un CDKI, lo que sugiere la posibilidad de que la introducción del CDKI aumenta la exposición del organismo a las estatinas, provocando rabdomiólisis.

Si bien hasta el momento no se ha descrito una interacción farmacológica entre los CDKI y las estatinas para ninguna de las dos clases de productos, la información que figura en el CPM sobre su acción en el organismo respalda la posibilidad de una interacción farmacológica.

Health Canada también revisó un estudio que investigó la posible interacción entre *palbociclib* y *atorvastatina* mediante simulación por computadora. Este estudio sugirió que 125 mg/día de *palbociclib* podrían aumentar moderadamente la exposición a 40 mg/día de *atorvastatina* en voluntarios sanos, lo que podría incrementar el riesgo de rabdomiólisis.

Aunque los casos de rabdomiólisis observados se limitaron a la administración combinada de *palbociclib* o *ribociclib*, y *rosuvastatina* o *simvastatina*, la totalidad de la evidencia respalda la conclusión, con carácter de precaución, de que la rabdomiólisis es un riesgo potencial debido a una interacción farmacológica entre los CDKI y las estatinas.

Conclusiones y recomendaciones

La revisión que hizo Health Canada de la información disponible halló una posible relación entre la rabdomiólisis y la interacción farmacológica entre CDKI y estatinas.

Health Canada colaborará con los fabricantes para actualizar el CPM de todos los CDKI a fin de incluir el riesgo de rabdomiólisis debido a la interacción farmacológica con estatinas.

Health Canada también informará a los profesionales de la salud sobre esta actualización a través de un comunicado de Health Product InfoWatch.

Health Canada anima a los consumidores y profesionales sanitarios a informar al Programa de Vigilancia Canadiense sobre cualquier efecto secundario relacionado con el uso de CDKI, estatinas y otros productos sanitarios.

Health Canada seguirá supervisando la información de seguridad relacionada con la administración combinada de CDKI y estatinas, como lo hace con todos los productos sanitarios del mercado canadiense, para identificar y evaluar posibles daños.

Health Canada tomará las medidas adecuadas y oportunas en caso de que se identifiquen nuevos riesgos para la salud.

Información adicional

El análisis que contribuyó a esta revisión de seguridad incluyó literatura científica y médica, información canadiense e internacional, y lo que se conoce sobre el uso de CDKI y estatinas tanto en Canadá como a nivel internacional.

Nalmefeno + opioides: síntomas de abstinencia graves (*Nalmefene + opioids: serious withdrawal symptoms*)

Rev Prescrire 2025; 34 (270): 134

Traducido por Salud y Fármacos, *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (3)

Tags: riesgo de síntomas de abstinencia graves en pacientes tratados con opioides y nalmefeno (Selincro), eventos adversos por combinar opioides y naltrexona

En 2024 dos centros regionales de farmacovigilancia franceses publicaron un recordatorio sobre el riesgo al que se exponen los pacientes que toman opioides cuando también consumen *nalmefeno* (Selincro), un medicamento autorizado para disminuir el consumo de alcohol [1].

El *nalmefeno* es un antagonista de los receptores opioides. En pacientes que toman opioides a largo plazo —por ejemplo, como terapia de sustitución para la dependencia de opioides o como analgésico— el uso de *nalmefeno* conlleva un riesgo de síntomas de abstinencia graves [1,2].

En 2021, la base de datos francesa de farmacovigilancia contenía algunos informes sobre el uso concomitante de *nalmefeno* y *metadona*. En 2022, se notificaron 8 casos de consumo de *nalmefeno* mientras el paciente tomaba un opioide: *metadona* en 5 casos, *buprenorfina* en 2 casos y heroína en 1 caso. A 3 de estos casos se les había recetado *nalmefeno*. En los otros 5 casos, el paciente se había automedicado con un comprimido de *nalmefeno* por recomendación de un amigo. En 2023, se notificaron 13 casos: 5 con *buprenorfina*, 2 con *oxycodona* y 6 con *metadona*; y se había prescrito *nalmefeno* en 6 casos [1].

El resumen de las características del producto (RCP) de Selincro menciona entre las contradicciones del *nalmefeno* el uso concomitante de un opioide [3].

El prospecto para el paciente indica claramente: “No tome *Selincro* si está tomando medicamentos que contengan opioides,

por ejemplo, *metadona* o *buprenorfina*, o analgésicos (como *morfina*, *oxycodona* u otros opioides); [o] si tiene o si recientemente ha tenido dependencia de opioides, puede experimentar síntomas agudos de abstinencia a opioides (como náuseas, vómitos, temblores, sudoración y ansiedad)” [3].

Ciertos antagonistas de los receptores opioides se pueden identificar mediante la presencia de la raíz común “nal” en su denominación común internacional (DCI) [4].

En la práctica, es importante que los pacientes que reciben un tratamiento de sustitución para la dependencia de opioides estén informados sobre los efectos antagonistas de opioides de los fármacos utilizados para la dependencia del alcohol como el *nalmefeno* y la *naltrexona*, que pueden inducir síntomas graves de abstinencia a opioides.

Los pacientes a quienes se prescriben o dispensan estos antagonistas de opioides deben ser conscientes de estos riesgos y se les debe advertir que no compartan estos medicamentos con otras personas, ya que la dependencia del alcohol puede estar asociada con una dependencia no diagnosticada de los opioides.

Referencias

1. CRPV de Bordeaux, Limoges, Poitiers “Encore des prescriptions de Selincro® chez des patients sous Méthadone ou Subutex®! Une association contre-indiquée à l’origine de syndromes de sevrage graves” Bulletin d’information en pharmacovigilance de Nouvelle-Aquitaine May 2024: 9-10.
2. Prescrire Editorial Staff “Nalmefene + opioids: withdrawal syndromes” *Prescrire Int* 2021; 30 (224): 69-70.
3. EMA “SmPC-Selincro” 23 May 2023.
4. Prescrire Editorial Staff “Common stem: nal-” *Prescrire Int* 2024; 33 (255): 20.

Nitratos + sildenafilo, tadalafilo o vardenafilo: riesgo de muerte cardiovascular

(*Nitrates + sildenafil, tadalafil or vardenafil: risk of cardiovascular death*)

Prescrire International 2025; 34 (269): 107

Traducido por Salud y Fármacos, *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (3)

Tags: sildenafilo (Viagra) y riesgo de muerte, medicamentos que no se deben combinar con nitratos, inhibidores de la fosfodiesteras 5 y los nitratos

En 2024, un estudio que usó una base de datos sueca investigó los riesgos cardiovasculares de combinar un nitrato con un inhibidor de la fosfodiesterasa-5, a saber: el *sildenafil* (Viagra u

otras marcas), el *tadalafilo* (Cialis u otras marcas) o el *vardenafilo* (Levitra u otras marcas) [1].

El estudio incluyó a hombres que habían tenido un infarto del miocardio o que se habían sometido a un procedimiento de revascularización coronaria entre 2006 y 2013. Para este estudio, se seleccionó a 61.487 hombres que tomaban un nitrato, de los

cuales 5.710 también estaban tomando un inhibidor de la fosfodiesterasa-5. La mediana de la duración del seguimiento fue de 5,9 años. Durante este período, 24.572 murieron [1].

Después de ajustar por edad, diferentes enfermedades preexistentes y tratamientos cardiovasculares farmacológicos, la mortalidad por todas las causas fue más alta en los pacientes que tomaban un inhibidor de la fosfodiesterasa-5 además de un nitrato, con un cociente de riesgos (HR) de 1,4 (intervalo de confianza del 95% [IC95]: 1,3-1,5). El riesgo de eventos adversos cardiovasculares graves también fue mayor en los pacientes que tomaban esta combinación en comparación con los que tomaban solo un nitrato (HR 1,7; IC95: 1,6-1,8) [1].

Según los resúmenes de las características del producto (RCP) de los medicamentos que contienen *sildenafil*, el uso simultáneo de un nitrato está contraindicado porque potencia sus efectos vasodilatadores, lo que puede provocar descensos súbitos de la presión arterial y eventos cardiovasculares. Este estudio sueco

muestra que tales combinaciones probablemente tienen consecuencias clínicas graves en algunos pacientes [2,3].

En la práctica, se debería informar a los hombres que toman un nitrato, incluyendo al *nicorandil* (Ikorel y otras marcas) sobre los riesgos a los que se exponen si también toman un inhibidor de la fosfodiesterasa-5 para tratar la disfunción eréctil o la hiperplasia prostática benigna. Este riesgo de interacción también aplica a los hombres y mujeres que toman un inhibidor de la fosfodiesterasa-5 para la hipertensión pulmonar.

Referencias

1. Lagerros YT et al. "Risk of death in patients with coronary artery disease taking nitrates and phosphodiesterase-5 inhibitors" *J Am Coll Cardiol* 2024; 83 (3): 10 pages.
2. European Commission "SmPC-Viagra" 15 February 2024.
3. Prescrire Rédaction "Sildénafil: des décès de cause cardiovasculaire" *Rev Prescrire* 2005; 25 (265): 670.

Precauciones

Agonistas del receptor GLP-1. Agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón y riesgo de degeneración macular neovascular relacionada con la edad

Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Risk of Neovascular Age-Related Macular Degeneration

R Shor, A Mihalache, A Noori, R Shor, R Kohly, M Popovic, R Muni.

JAMA Ophthalmology 2025;143;(7):587-594. doi:10.1001/jamaophthalmol.2025.1455

<https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/article-abstract/2834964> (libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, Publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (3)

Tags: riesgo de degeneración macular neovascular en personas que consumen agonistas GLP-1, efectos adversos de los agonistas de la GLP-1

Resumen

Importancia. Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (AR GLP-1) se utilizan ampliamente en el tratamiento de la diabetes y la obesidad, pero se sabe poco sobre sus efectos oftalmológicos tras la exposición sistémica prolongada.

Objetivo. Evaluar el riesgo de desarrollar degeneración macular asociada a la edad de tipo neovascular (nAMD) por el uso de GLP-1 RA en pacientes con diabetes.

Diseño, contexto y participantes. Este estudio de cohorte retrospectivo, basado en la población, se llevó a cabo entre enero de 2020 y noviembre de 2023, con un período de seguimiento de 3 años. El análisis de datos se realizó de agosto a octubre de 2024.

Los investigadores utilizaron datos de salud y demográficos de pacientes en Ontario, Canadá, que recabó el Instituto de Ciencias de Evaluación Clínica (*Institute for Clinical Evaluative Sciences*) en el contexto de un sistema de salud pública universal.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes de 66 años o más con diagnóstico de diabetes y un período mínimo de seguimiento de 12 meses tras el diagnóstico inicial. Se excluyeron los pacientes con datos incompletos, así como los pacientes expuestos a AR GLP-1 durante menos de 6 meses.

A partir de los 1,119.517 pacientes elegibles se creó una cohorte apareada 1:2 de 139.002 pacientes, que incluyó a 46.334 pacientes expuestos a AR GLP-1 y 92.668 pacientes no expuestos apareados. Las puntuaciones de propensión se calcularon a partir de las comorbilidades sistémicas que se asociaron con cualquier tipo de Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE, o *Age-Related Macular Degeneration* o AMD) y el estatus socioeconómico.

Exposición. Uso de AR GLP-1 durante 6 meses o más.

Resultados y mediciones principales. El resultado primario fue la incidencia y el tiempo transcurrido hasta que surgió el evento de AMD neovascular durante el período de seguimiento.

Resultados. Entre los 139.002 pacientes apareados, la edad media (DE) fue de 66,2 (7,5) años; 64.775 pacientes (46,6%) eran mujeres. La incidencia de AMD fue mayor en la cohorte expuesta que en la no expuesta. Los modelos de riesgos proporcionales de Cox, tanto sin ajustar (crudo) como ajustados, estimaron razones de riesgo (HR) para el desarrollo de AMD neovascular superiores a 2,0 entre los pacientes expuestos a AR GLP-1 (expuestos, 0,2% vs no expuestos, 0,1%; diferencia, 0,1%; HR crudo: 2,11; IC del 95%, 1,58-2,82; HR ajustado: 2,21; IC del 95%, 1,65-2,96).

Conclusiones y relevancia. En este estudio de cohorte, el uso de AR GLP-1 en pacientes con diabetes se asoció con un riesgo 2 veces mayor de desarrollar Degeneración Macular Neovascular Asociada a la Edad (DMAE) en comparación con pacientes similares con diabetes que no recibieron AR GLP-1.

Es necesario realizar más investigación para dilucidar los mecanismos fisiopatológicos exactos involucrados y para comprender la relación entre los beneficios y riesgos de los AR GLP-1.

Comentario de Salud y Fármacos: Vanderbeek indaga si ¿Deberíamos preocuparnos por los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1? [1] y menciona que Shor y sus colegas describen otra posible preocupación para las personas que consumen Agonistas de GLP-1.

Agonistas GLP-1. **Uso inapropiado de ArGLP-1: implicaciones clínicas, éticas y de farmacovigilancia**
(*The Inappropriate Use of GLP-1 Analogs: Reflections from Pharmacoepidemiology*)
S Echeverry-Guerrero, S González-Vélez, AS Arévalo-Lara, JC Calvache-Orozco, AM Pérez-Acosta, et al.
Pharmacoepidemiology, 2024;3(4), 365-372.
<https://www.mdpi.com/2813-0618/3/4/25> (de libre acceso en inglés)
Traducido por Salud y Fármacos, Publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (3)

Tags: efectos adversos de los agonistas de la GLP-1

Introducción. Los agonistas del receptor de péptido similar al glucagón-1 (ArGLP-1) son una herramienta clave en el manejo multidisciplinario de la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) [1]. Sin embargo, su uso cada vez más frecuente con fines estéticos y sin indicación médica, motivado por tendencias en redes sociales, representa un riesgo tanto clínico como ético, además de suponer un reto para la farmacovigilancia [2].

Objetivos

- Analizar los riesgos asociados al uso no indicado de ArGLP-1, centrándose en su perfil de seguridad, efectos adversos y complicaciones clínicas reportadas.
- Explorar las implicaciones éticas, el impacto económico en salud y las inequidades en el acceso relacionadas con el uso de estos medicamentos fuera de indicación.
- Promover el uso racional de los ArGLP-1 utilizando guías clínicas basadas en evidencia médica con el fin de prevenir su prescripción inapropiada, limitar los riesgos y garantizar un acceso equitativo.

Metodología. Revisión narrativa y crítica. Se consultaron artículos indexados en PubMed de ensayos clínicos, metaanálisis, cartas al editor, documentos regulatorios internacionales y reportes de farmacovigilancia relacionados con el uso de ArGLP-1, especialmente *semaglutida*, *liraglutida* y *dulaglutida*. Se utilizaron términos MeSH como “Anti-Obesity Agents” y “*semaglutide*”. Además, se incluyeron documentos de agencias regulatorias como la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) sobre el uso racional de estos medicamentos.

Resultados

El perfil de seguridad a largo plazo es aún incierto, especialmente en contextos de uso fuera de indicación.

También resalta que durante el período medio de seguimiento de 2,4 años el 0,2 % de la cohorte AR GLP-1 progresó a DMAE no relacionada con la edad en comparación con solo el 0,1 % de los participantes del grupo control, lo que resultó en un aumento del riesgo de DMAE no relacionada con la edad de 2,21 para la cohorte de AR GLP-1 y afirma que el riesgo también fue mayor en quienes tuvieron una exposición más prolongada.

Referencia:

1. VanderBeek, B. Should We Be Concerned About Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists? *JAMA Ophthalmol.* 2025;143;(7):594-596. doi:10.1001/jamaophthalmol.2025.1599. Published Jun 5, 2025. <https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/article-abstract/2834967>

Eventos adversos ArGLP-1

Frecuentes	Gastrointestinales [3].
Menos frecuentes	Pancreatitis, coledocitis, hipersensibilidad, lesión renal aguda, alteraciones tiroideas, sarcopenia y alteraciones neuropsiquiátricas [2-4].

La creciente demanda de ArGLP-1, promovida como solución rápida para la pérdida de peso en redes sociales [2, 5], ha generado desabastecimientos que afectan directamente a pacientes con DM2 y obesidad en todo el mundo [6].

Su uso estético, sin indicación médica, plantea serias preocupaciones éticas y sanitarias, especialmente porque muchos usuarios desconocen los riesgos con los que se los asocia [2,4]. El elevado costo mensual —entre US\$900 y 1.300— profundiza las inequidades en salud, limitando el acceso en poblaciones de bajos ingresos y generando presión adicional sobre sistemas de salud con recursos limitados [5].

Conclusiones. El uso de ArGLP-1 con fines estéticos ha evidenciado vacíos regulatorios, riesgos clínicos evitables e inequidades en el acceso a medicamentos esenciales. Aunque su eficacia terapéutica está validada en el tratamiento de la obesidad y DM2, su uso fuera de indicación con fines estéticos representa una amenaza emergente para la seguridad del paciente.

Esta situación requiere una respuesta integral desde la farmacovigilancia, con lineamientos éticos, educación sanitaria para profesionales y usuarios, y regulaciones efectivas que garanticen el uso racional y equitativo de estos medicamentos.

Referencias:

1. Food and Drug Administration. FDA Approves New Drug Treatment for Chronic Weight Management, First Since 2014. 2021. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-drug-treatment-chronic-weight-management-first-2014>
2. Han SH, Ockerman K, Furnas H, Mars P, Klenke A, Ching J, et al. Practice patterns and perspectives of the off-label use of GLP-1

- agonists for cosmetic weight loss. *Aesthet Surg J.* 2023;44(NP3):NP279–NP306.
3. Aldhaleei WA, Abegaz TM, Bhagavathula AS. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists associated gastrointestinal adverse events: A cross-sectional analysis of the NIH All of Us cohort. *Pharmaceuticals.* 2024;17(2):199.
 4. Arillotta D, Floresta G, Papanti G, Guirguis A, Corkery JM, Martinotti G, et al. Exploring the potential impact of GLP-1 receptor agonists on substance use, compulsive behavior, and libido: Insights from social media using a mixed-methods approach. *Brain Sci.* 2024;14(4):617.
 5. El País. Ozempic: the injections promising to end obesity are sweeping the black market. 2023. Disponible en: <https://elpais.com/salud-y-bienestar/2023-03-29/ozempic-las-inyecciones-que-prometen-acabar-con-la-obesidad-arasan-en-el-mercado-negro.html>
 6. El Diario. Ozempic shortages due to excessive desire for weight loss leave diabetics without essential medication. 2023. Disponible en: https://www.eldiario.es/sociedad/desabastecimiento-ozempic-afan-desmedido-adelgazar-deja-diabeticos-medicamento-esencial_1_9789178.html

Ansiolíticos, antidepresivos, hipnóticos y sedantes. Uso de medicamentos comunes en psiquiatría y riesgo y pronóstico de la Esclerosis Lateral Amiotrófica

(Use of Common Psychiatric Medications and Risk and Prognosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis)

C Chourpiliades, A Lovik, C Ingre.

JAMA Network Open 2025;8;(6):e2514437. doi:10.1001/jamanetworkopen.2025.14437

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2834877> (libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (3)

Tags: riesgo de Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) en personas con antecedentes de trastornos psiquiátricos, medicamentos psiquiátricos y esclerosis lateral amiotrófica

Resumen

Importancia. Aunque varios estudios han demostrado que las personas con antecedentes de trastornos psiquiátricos tienen un mayor riesgo de ser diagnosticadas posteriormente con Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA), la evidencia existente que asocia el uso de medicamentos psiquiátricos comunes y la ELA es escasa y no concluyente.

Objetivo. Evaluar si existe una asociación entre la utilización de medicamentos psiquiátricos de prescripción frecuente, como ansiolíticos, hipnóticos, sedantes y antidepresivos, con el riesgo y la progresión de la ELA.

Diseño, entorno y participantes. Este estudio nacional de casos y controles basado en registros se llevó a cabo en Suecia, e incluyó a todos los pacientes diagnosticados con ELA entre el 1 de enero de 2015 y el 1 de julio de 2023, según el Registro Sueco de Calidad de la Enfermedad de la Motoneurona (Swedish Motor Neuron Disease Quality Registry). Se emparejó a los pacientes con ELA, por edad y sexo, con hasta 5 personas sin diagnóstico de ELA, así como con sus hermanos y cónyuges. Se realizó un seguimiento de los pacientes con ELA durante una mediana de 1,33 años después del diagnóstico (RIC 0,64-2,37).

Exposiciones. Al menos 2 prescripciones de los medicamentos psiquiátricos estudiados antes del diagnóstico de ELA.

Resultados y mediciones principales:

El riesgo de diagnóstico de ELA asociado con el uso de medicamentos psiquiátricos de uso frecuente se estimó utilizando modelos de regresión logística condicional, comparando pacientes con ELA con los controles (participantes de la población general o con sus familiares cercanos).

Se dio seguimiento a los pacientes con ELA desde su diagnóstico, para evaluar la asociación entre el uso de medicamentos psiquiátricos de uso frecuente prescritos antes del diagnóstico con la progresión de la enfermedad.

La asociación de la mortalidad (o el uso de ventilación invasiva) con el uso de medicamentos psiquiátricos comunes se estimó con un modelo conjunto de supervivencia longitudinal que tiene en cuenta los cambios longitudinales de la Escala de calificación funcional de ELA revisada (ALSFRS-R) en el análisis del tiempo hasta el evento.

Resultados. Entre los 1.057 casos y los 5.281 controles, la media de la edad en el momento del diagnóstico de los participantes con ELA (es decir, en la fecha de selección del grupo control) fue de 67,5 (DE 11,5) años y 3.363 participantes eran varones (53,1%).

Al compararlos con la población, el uso de medicamentos psiquiátricos comunes (prescritos) en todas las ventanas de tiempo estudiadas antes del diagnóstico de ELA se asoció con un mayor riesgo de ELA (por ejemplo, entre los individuos que recibieron una prescripción de hipnóticos y sedantes entre 0 y 1 año antes del diagnóstico: razón de probabilidades OR 6,10; IC del 95% 3,77-9,88; en el caso de ansiolíticos prescritos entre 1 y 5 años antes del diagnóstico: OR 1,60; IC del 95% 1,15-2,23; y para los que recibieron antidepresivos >5 años antes del diagnóstico, el OR 1,21; IC del 95%, 1,02-1,44).

Excluyendo del análisis el año previo al diagnóstico, el uso ansiolíticos prescritos (OR: 1,34; IC del 95 % 1,12-1,60), hipnóticos y sedantes (OR: 1,21; IC del 95 % 1,02-1,43) o antidepresivos (OR: 1,26; IC del 95 % 1,06-1,49) se asoció con un mayor riesgo de ELA.

Se observaron resultados similares al hacer la comparación con los controles que eran familiares, lo que alivió parcialmente la preocupación por el posible factor de confusión del vínculo familiar, excepto en el caso de los hipnóticos y sedantes.

Se demostró una supervivencia más corta entre los pacientes con ELA que habían utilizado ansiolíticos (cociente de riesgo HR: 1,52; IC del 95 %: 1,12-2,05) o antidepresivos (HR: 1,72; IC del 95 %: 1,30-2,29) antes del diagnóstico, en comparación con pacientes con diagnóstico de ELA sin dicha exposición.

Conclusiones y relevancia: En este estudio de casos y controles el uso prescrito de ansiolíticos, hipnóticos y sedantes o

antidepresivos se asoció con un mayor riesgo posterior de diagnóstico de ELA. El uso de dichos medicamentos antes del diagnóstico también se asoció con un mal pronóstico tras el diagnóstico de ELA.

Nota de Salud y Fármacos: En aras de disminuir una posible preocupación en los lectores no expertos que consumen algún medicamento prescrito, de uso común en psiquiatría, se resalta que el estudio evaluó si tomar medicamentos psiquiátricos comunes (como ansiolíticos, antidepresivos o pastillas para dormir) estaba relacionado con un mayor riesgo de desarrollar Esclerosis Lateral Amiotrófica en esa muestra de participantes suecos que tienen unos modos y condiciones de vida particulares

y por ende unos factores genéticos y ambientales diferentes, lo que hace que los resultados no sean extrapolables a la población mundial.

Se requiere precaución al interpretar equivocadamente la relación como causal, dado que los medicamentos o las condiciones por las cuales fueron prescritos podrían ser marcadores de riesgo, pero no causas directas. Los resultados de este estudio, no se deben interpretar como que estos medicamentos causan ELA, solo que estas prescripciones podrían estar relacionadas con síntomas neurológicos tempranos, con factores de riesgo subyacentes, o con una forma más agresiva de la enfermedad.

Fezolinetant (Veoza): riesgo de lesión hepática; nuevas recomendaciones para minimizar el riesgo

(*Fezolinetant (Veoza): risk of liver injury; new recommendations to minimise risk*)

Portal MHRA, Gobierno del Reino Unido

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/fezolinetantv-veoza-risk-of-liver-injury-new-recommendations-to-minimise-risk>

Traducido por Salud y Fármacos, Publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (3)*

Tags: lesión hepática inducida por *fezolinetant*, elevaciones de transaminasas (ALT y AST) en pacientes que consumen *fezolinetant*, picazón en las palmas de las manos y las plantas de los pies

El tratamiento con *fezolinetant* se asocia con un riesgo de lesión hepática inducida por fármacos.

Se han introducido nuevas recomendaciones para minimizar este riesgo:

- Se debe monitorizar la función hepática antes y durante el tratamiento en todos los pacientes que toman *fezolinetant*.
- Se debe evitar el uso de *fezolinetant* en pacientes con enfermedad hepática conocida o con mayor riesgo de enfermedad hepática.

Antecedentes

Fezolinetant y lesión hepática. *Fezolinetant* está indicado para el tratamiento de los síntomas vasomotores, de moderados a graves, asociados con la menopausia. Es un antagonista selectivo no hormonal del receptor de neuroquinina 3 (NK3) que bloquea la unión del neuropéptido B (NKB) a las neuronas KNDy, modulando así la actividad neuronal en el centro termorregulador del hipotálamo.

La información del producto incluye información sobre las elevaciones de transaminasas (ALT y AST) que se han observado en ensayos clínicos, y desde su autorización se ha recomendado el monitoreo de algunas pacientes.

Una revisión europea reciente de los datos de seguridad identificó tres casos en los que las elevaciones de ALT y/o AST se acompañaron de un aumento de la bilirrubina, y 12 casos en los que las elevaciones de las transaminasas se acompañaron de signos y síntomas adicionales de lesión hepática, como heces acólicas (materia fecal de color pálido), picazón en las palmas de las manos y las plantas de los pies, dolor abdominal y coluria (orina oscura).

No es posible estimar la frecuencia de los informes de lesión hepática o aumento de la bilirrubina. Los niveles elevados de ALT y AST se consideran efectos secundarios frecuentes, lo que significa que se presentan en más de 1 de cada 100 personas, pero en menos de 1 de cada 10. Se desconoce el mecanismo subyacente a la lesión hepática tras el tratamiento.

Entre diciembre de 2023 y enero de 2025, el sistema de Tarjeta Amarilla del Reino Unido recibió un informe espontáneo de resultados anormales en pruebas hepáticas asociado con *fezolinetant*. No se han recibido informes espontáneos de trastornos hepáticos. *Fezolinetant* actualmente solo está disponible en el sector privado.

Al igual que con todos los medicamentos, la MHRA revisará minuciosamente los informes de sospechas de reacciones adversas.

Nuevos consejos para minimizar el riesgo de lesión hepática

Tras los resultados de la revisión europea se han fortalecido las advertencias sobre hepatotoxicidad que figuraban en la información del producto de *fezolinetant*. Se ha añadido la recomendación de realizar pruebas de función hepática antes del inicio del tratamiento, mensualmente durante los primeros tres meses, y periódicamente a partir de entonces, según el criterio clínico.

Se debe evitar el uso de *fezolinetant* en pacientes con una enfermedad hepática conocida o en pacientes con mayor riesgo de padecerla.

Se ha publicado una Comunicación Directa a Profesionales de la Salud (DHPC)

Consejos en caso de anomalías en las enzimas hepáticas

Generalmente, los valores elevados en las pruebas de función hepática y los síntomas indicativos de lesión hepática revirtieron al suspender el tratamiento.

No se debe iniciar el tratamiento si los valores de ALT y/o AST son iguales o superiores a dos veces el límite superior de la

normalidad ($\geq 2 \times \text{LSN}$), o si la bilirrubina total está elevada, es decir, igual o superior a $2 \times \text{LSN}$.

Hay que suspender el tratamiento cuando se sospecha una lesión hepática o si hay evidencia de alteraciones en las pruebas de la función hepática, y se deben monitorear las enzimas hepáticas hasta que se normalicen.

Gabapentina. Riesgo de demencia tras la prescripción de gabapentina a pacientes con lumbalgia crónica (*Risk of dementia following gabapentin prescription in chronic low back pain patients*)

N Eghrari, I Jazji, B Yavari, GM Van Acker, Ch Kim.

Regional Anesthesia & Pain Medicine (BMJ), 2 de julio de 2025

<https://rapm.bmj.com/content/early/2025/07/02/rapm-2025-106577> (libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (3)

Tags: riesgo de demencia relacionado con consumo prolongado de gabapentina, gabapentina y deterioro cognitivo

Resumen

Introducción. La gabapentina se usa ampliamente para tratar el dolor crónico, pero su asociación con el deterioro cognitivo y la demencia sigue siendo incierta. Este estudio evaluó si la prescripción de gabapentina se asocia con la demencia en adultos con dolor lumbar crónico.

Métodos. Realizamos un estudio de cohorte retrospectivo utilizando la base nacional de datos de pacientes TriNetX, anonimizada, para el periodo 2004 a 2024. Se incluyó a los adultos con diagnóstico de dolor lumbar crónico y se excluyó a aquellos con uso previo de gabapentina y/o con diagnóstico de demencia, epilepsia, accidente cerebrovascular o cáncer.

Se hizo un emparejamiento por puntuación de propensión para controlar según variables demográficas, comorbilidades y consumo de analgésicos.

Los pacientes se estratificaron por edad y frecuencia de prescripción de gabapentina. Los desenlaces primarios fueron demencia y deterioro cognitivo leve.

Resultados. Se analizaron 26.416 adultos después de hacer su emparejamiento por puntuación de propensión. Los pacientes con seis o más prescripciones de gabapentina presentaron una mayor incidencia de demencia (RR: 1,29; IC del 95 %: 1,18-1,40) y deterioro cognitivo leve (RR: 1,85; IC del 95 %: 1,63-2,10).

Al estratificar por edad, los adultos no ancianos (18-64 años) a quienes se les prescribió gabapentina presentaron más del doble del riesgo de demencia (RR: 2,10; IC del 95 %: 1,75-2,51) y deterioro cognitivo leve (RR: 2,50; IC del 95 %: 2,04-3,05) en comparación con quienes no recibieron gabapentina.

El riesgo aumentó aún más con la frecuencia de prescripción: los pacientes con 12 o más prescripciones presentaron una mayor incidencia de demencia (RR: 1,40; IC del 95 %: 1,25-1,57) y deterioro cognitivo leve (RR: 1,65; IC del 95 %: 1,42-1,91) que aquellos a quienes se les prescribió gabapentina entre 3 y 11 veces.

Conclusiones. La prescripción de gabapentina en adultos con dolor lumbar crónico se asoció con un mayor riesgo de demencia y deterioro cognitivo, especialmente en adultos mayores.

Los médicos deben monitorear los resultados cognitivos de los pacientes a quienes se les prescribe gabapentina.

Gabapentinoides y riesgo de exacerbación grave en la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica: un estudio de cohorte de base poblacional

(*Gabapentinoids and Risk for Severe Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Population-Based Cohort Study*)

A Rahman, S Dell'Aniello, E Moodie, M Durand, J Coulombe, J Boivin, S Suissa, P Ernst, C Renoux.

Annals of Internal Medicine Vol 177(2)

<https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M23-0849>

Traducido por Salud y Fármacos, Publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (3)

Tags: riesgo de exacerbación de la EPOC, gabapentina y EPOC, pregabalina y EPOC, gabapentinoides en pacientes con EPOC

Resumen

Antecedentes. Las agencias de salud de Norteamérica y Europa advirtieron recientemente que los gabapentinoides se han asociado con problemas respiratorios graves en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), aunque la evidencia que los respalda es limitada.

Objetivo. Evaluar si el uso de gabapentinoides en pacientes con EPOC se asocia con una exacerbación grave.

Diseño. Estudio de cohorte de nuevos usuarios, emparejados por puntuación de propensión condicionada al tiempo.

Entorno: Bases de datos de seguros de salud de la *Régie de l'assurance maladie du Québec* (Canadá).

Pacientes. A partir de una cohorte de pacientes con EPOC, entre 1994 y 2015, se aparejó 1:1 a los pacientes que iniciaron tratamiento con gabapentinoides por una indicación (epilepsia, dolor neuropático u otro dolor crónico) con no usuarios según la duración de la EPOC, la indicación para gabapentinoides, la edad, el sexo, el año calendario y el puntaje de propensión condicionado al tiempo.

Mediciones. El resultado principal fue la exacerbación grave de la EPOC que requirió hospitalización. Se estimaron los cocientes de riesgos (HR) asociados al uso de gabapentinoides en subcohortes, según la indicación de gabapentinoides y en la cohorte general.

Resultados. La cohorte incluyó 356 usuarios de gabapentinoides con epilepsia, 9.411 con dolor neuropático y 3.737 con otro dolor crónico, emparejados 1:1 con quienes no los usaban. En comparación con los que no los utilizaron, el uso de gabapentinoides se asoció con un mayor riesgo de exacerbación grave de la EPOC en las indicaciones de epilepsia (HR: 1,58 [IC

del 95 %: 1,08 a 2,30]), dolor neuropático (HR: 1,35 [IC del 95 %: 1,24 a 1,48]) y otros dolores crónicos (HR: 1,49 [IC del 95 %: 1,27 a 1,73]) y en general (HR: 1,39 [IC del 95 %: 1,29 a 1,50]).

Limitación. Variables de confusión residuales, incluyendo la falta de información sobre el tabaquismo.

Conclusión. El uso de gabapentinoides por pacientes con EPOC se asoció con un mayor riesgo de exacerbación grave. Este estudio respalda las advertencias de las agencias reguladoras y destaca la importancia de considerar este riesgo potencial al prescribir *gabapentina* y *pregabalina* a pacientes con EPOC.

Inhibidores de JAK. Aumento del riesgo de cáncer en pacientes tratados con JAKi comparado con bDMARD

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (3)

Tags: Inhibidores de Janus quinasa y cáncer, incidencia de cáncer en pacientes tratados con JAKi, incidencia de cáncer en pacientes tratados con bDMARD, riesgo de cáncer en pacientes bajo tratamiento con *baricitinib* y *tofacitinib*

Un estudio observacional publicado en *Annals of the Rheumatic Diseases* analizó, a partir de los datos del Registro Alemán RABBIT, el riesgo de aparición de cáncer en pacientes con artritis reumatoide tratados con fármacos biológicos modificadores de la enfermedad (bDMARD) versus pacientes con inhibidores de Janus quinasa (JAKi).

Los investigadores analizaron 6.544 episodios de tratamiento iniciados entre enero de 2017 y diciembre de 2020, con seguimiento hasta junio de 2024, en total 2.285 correspondieron a JAKi principalmente *baricitinib* y *tofacitinib* y 4.259 a bDMARD (en su mayoría inhibidores del factor de necrosis tumoral).

Durante el periodo de observación se registraron 88 casos de cáncer en el grupo tratado con JAKi y 135 casos en el grupo tratado con bDMARD. Las tasas de incidencia fueron de 11,6 y 8,9 por cada 1.000 años-paciente, respectivamente. El tratamiento con JAKi se asoció a un aumento en el riesgo de mayor incidencia de cáncer en comparación con las terapias

bDMARD; el HR ajustado para JAKi versus bDMARD fue de 1,40 (IC 95 %: 1,09–1,80).

El aumento del riesgo de cáncer asociado a los JAKi solo se evidenció en tratamientos con duración mayor a 16 meses y fue más elevado en algunos subgrupos: pacientes de ≥ 60 años, pacientes con ≥ 3 tratamientos previos con DMARD sintéticos convencionales y pacientes con alta actividad de la enfermedad.

Los autores concluyen que, si bien el aumento global del riesgo de una incidencia más alta de cáncer en pacientes tratados con JAKi es pequeño, debe considerarse cuidadosamente, especialmente en pacientes con factores de riesgo adicionales.

Es fundamental equilibrar este riesgo con el peligro de mantener una enfermedad mal controlada porque los pacientes con mayor actividad de la enfermedad fue un subgrupo con aumento en la aparición de cáncer.

Fuente original:

Schaefer M, Purschke A, Zietemann V, Rudi T, Meissner Y, Richter A, Berger S, Rockwitz K, Krüger K, Schneider KM, Regierer AC, Strangfeld A. Comparative risk of incident malignancies in rheumatoid arthritis patients treated with Janus kinase inhibitors or bDMARDs: observational data from the German RABBIT register. *Ann Rheum Dis*. 2025 Jun 25:S0003-4967(25)01024-6. doi: 10.1016/j.ard.2025.05.014 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40571478/>

Opioides de acción prolongada. FDA cuestiona riesgos y eficacia de opioides de acción prolongada

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (3)

Tags: opioides de liberación prolongada, riesgos de los opioides de liberación prolongada, seguridad y gestión del tratamiento del dolor, tratamiento del dolor

Miembros de los comités asesores de la FDA de Productos Anestésicos y Analgésicos (*FDA's Anesthetic and Analgesic Drug Products*) y de Seguridad y Gestión de Riesgos de Medicamentos (*Drug Safety and Risk Management*) manifestaron, durante una sesión conjunta, serias inquietudes sobre los resultados de estudios post comercialización que exigió la FDA en 2013 a todas las compañías con nuevos analgésicos opioides para el dolor crónico no oncológico, incluyendo opioides de liberación y acción prolongadas.

Según los expertos, los resultados de los dos estudios que se acaban de presentar podrían subestimar significativamente los riesgos reales asociados con estos fármacos, debido a limitaciones metodológicas y a la escasa representatividad de la muestra estudiada, compuesta en su mayoría por pacientes blancos, angloparlantes y reclutados en regiones específicas del país.

En un estudio prospectivo (uno de los dos análisis discutidos en la reunión), a los 12 meses, la incidencia de uso indebido de opioides de acción prolongada fue de aproximadamente el 22%, la de abuso fue de aproximadamente el 9%, y entre el 1% y el

6% presentó trastorno por uso de opioides (TUO) de moderado a grave, según la definición.

Un estudio transversal sugirió que alrededor del 15% de las personas que tomaban opioides de acción prolongada hacia un uso indebido, el 6% abusaba de ellos y aproximadamente entre el 3% y el 6% TUO de moderado a grave.

No obstante, los miembros de los comités coincidieron en que estos resultados, si bien son preocupantes, no ofrecen una base suficientemente robusta como para respaldar cambios en el etiquetado de estos productos, especialmente ante la falta de evidencia sobre su eficacia clínica a largo plazo.

El Dr. James Floyd de la Universidad de Washington en Seattle enfatizó que incluir cifras específicas de estos estudios en el etiquetado podría enviar un mensaje erróneo, tanto a profesionales como a pacientes, y señaló que no hay evidencia sólida que respalde que estos productos aportan beneficios sostenidos en indicadores relevantes para los pacientes.

Dr. William Becker de la Universidad de Yale advirtió-"me gustaría señalar el tema clave... que es la falta de datos a largo plazo sobre la eficacia", enfatizó Becker. "Si hablamos del impacto que una etiqueta puede tener en la práctica médica, creo que deberíamos reconocer que la etiqueta, tal como está actualmente, implica que existen datos conocidos sobre la eficacia, pero en realidad no es así".

Otros expertos destacaron la importancia de interpretar con cautela cualquier dato numérico sobre riesgos, ya que su inclusión en los prospectos se podría utilizar de forma punitiva o restrictiva por parte de los organismos reguladores, aseguradoras o legisladores, como ocurrió anteriormente con las directrices de los CDC. Atribuir riesgos de forma dicotómica según umbrales de dosis también podría acarrear consecuencias adversas como el retiro abrupto de tratamientos en pacientes estables.

A pesar de las limitaciones, los miembros de los comités coincidieron en que el mensaje general de los estudios es coherente con la literatura existente, el riesgo asociado a los opioides de acción prolongada es significativo y tiende a aumentar con dosis más altas y mayor duración del tratamiento.

Sin embargo, los miembros subrayaron la necesidad urgente de diseñar investigaciones más rigurosas, representativas y metodológicamente sólidas para orientar futuras decisiones regulatorias y garantizar una mejor protección a las personas expuestas a fármacos opioides de liberación prolongada.

Fuente Original:

George, J. New Opioid Data May Not Reflect Harms Accurately, FDA Advisors Warn. MedPage Today. May 6, 2025.

<https://www.medpagetoday.com/neurology/opioids/115442>

Peróxido de benzoilo: formación de benceno tras la exposición al calor

(*Benzoyl peroxide: formation of benzene following exposure to heat*)

Prescrire International 2025; 34 (271): 164

Traducido por Salud y Fármacos, *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (3)

Tags: formación de benceno tras la exposición del peróxido de benzoilo al calor, benceno es cancerígeno conocido que conlleva riesgo de leucemia

Un estudio realizado en EE UU y publicado en 2024 ha llamado la atención sobre las cantidades de benceno que, con el tiempo, se forman en los medicamentos con *peróxido de benzoilo* de uso tópico para el acné [1,2].

El estudio analizó 111 muestras de productos (cremas, lociones, etc.) con *peróxido de benzoilo* obtenidas en diferentes puntos de venta de EE UU, exhibidos a temperatura ambiente o incubados a temperaturas de 37°C o 50°C durante tres a cuatro semanas [1,2].

Antes de la incubación, se detectaron concentraciones de benceno que iban de 0,16 a 35,30 partes por millón (ppm) en las muestras adquiridas recientemente, a pesar de que el nivel máximo aceptado por la FDA de EE UU es de 2 ppm. El 34% de las muestras superaron este umbral, y 11 contenían más de 10 ppm [1,2].

La tasa de formación de benceno varió considerablemente entre los productos. Tras cuatro semanas de incubación a 37°C, las concentraciones de benceno en los cinco productos analizados eran de entre 19 ppm y 60 ppm. Las cantidades de benceno que se formaron también aumentaron tras la exposición a luz ultravioleta equivalente a la luz solar moderada [1,2].

En 2023, la FDA envió una alerta a los fabricantes de medicamentos para recordarles el riesgo de que los medicamentos se contaminen con benceno debido a la desintegración del principio activo, como sucede con el *peróxido de benzoilo*, o debido a los excipientes como el benzoato, los carbómeros (que se usan para el espesamiento) o el isobutano (que se usa como gas propelente) [3].

El benceno es un cancerígeno conocido que conlleva un riesgo de leucemia. Tiene un aroma que se percibe cuando la concentración es de aproximadamente 5 ppm. Su presencia en los lugares de trabajo está regulada: en la Unión Europea, el límite de exposición ocupacional (OEL, por sus siglas en inglés) durante 8 horas se fijó en 0,05 ppm. A partir de 2026, este límite será de 0,02 ppm [4].

La formación de benceno se observa en muchos productos cosméticos. Como resultado, algunos productos que contienen más de 2 ppm de benceno se retiraron del mercado de EE UU, incluyendo, en particular, sanitizantes de manos, antitranspirantes y filtros solares [3].

En la práctica, el *peróxido de benzoilo* de uso tópico para tratar el acné se desintegra bajo el efecto del calor y forma benceno, un cancerígeno. Se debe tener la precaución de mantener los productos que contienen esta sustancia lejos del calor e incluso conservarlos en un refrigerador cuando las temperaturas son altas

y evitar dejarlos cerca de una ventana expuestos a la luz solar [4-6].

Referencias

1. Kucera K et al. "Benzoyl peroxide drug products form benzene" *Environ Health Perspect* 2024; 132 (3): 3 pages.
2. Kucera K et al. "Evaluation of benzene presence and formation in benzoyl peroxide drug products" *J Invest Dermatol* 2024; online: 60 pages.
3. FDA "FDA alerts drug manufacturers to the risk of benzene contamination in certain drugs" + "Frequently asked questions on benzene contamination in drugs" 27 December 2023: 9 pages.
4. INRS "Benzène. Fiche toxicologique n° 49 - Edition Juillet 2024" 13 pages.
5. European Academy of Dermatology and Venereology "Position statement on latest study regarding benzene in acne products" 3 May 2024: 3 pages.
6. US Pharmacopeia "USP statement on third party laboratory benzene findings" 8 March 2024: 4 pages.

Suplementos de calcio: riesgos cardiovasculares (continuación) (*Calcium supplementation: cardiovascular risks (continued)*)

Prescrire International 2025; 34 (271): 162-163

Traducido por Salud y Fármacos, *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (3)

Tags: suplementos de calcio y vitamina D para pacientes mayores, suplementos de calcio y diabetes, suplementos de calcio y riesgo cardiovascular

- Cuando se prescriben para prevenir fracturas en personas de 70 años o mayores que viven en instituciones o que están confinadas en sus hogares, los suplementos de *vitamina D* resultan en una reducción modesta del riesgo de fractura de cadera. Se pueden añadir suplementos de *calcio*, dependiendo de la ingesta alimentaria diaria estimada de calcio.
- En 2013, se publicaron algunos resultados indicando un aumento de aproximadamente 30 puntos porcentuales en el riesgo cardiovascular con los suplementos de *calcio* solos.
- En 2024, el seguimiento de aproximadamente 36.000 mujeres posmenopáusicas inscritas en el estudio WHI (Iniciativa para la Salud de las Mujeres, Women's Health Initiative o WHI) durante 22 años demostró un aumento estadísticamente significativo de aproximadamente un 6% en la mortalidad cardiovascular en las mujeres que tomaban tanto suplementos de *calcio* como de *vitamina D*.
- En un estudio de cohorte que incluyó a aproximadamente 434.000 pacientes, los pacientes con diabetes que tomaban suplementos de *calcio* experimentaron un aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares, muerte cardiovascular y muerte por cualquier causa en comparación con quienes no los tomaban.
- Una revisión sistemática de 2016 y dos metaanálisis de ensayos clínicos de 2023 no detectaron asociaciones notables entre el consumo de calcio y el riesgo cardiovascular en adultos sanos.
- Entre 2013 y 2022, se publicaron varios estudios de cohorte con resultados discordantes. En uno de estos estudios, el riesgo de enfermedades cardiovasculares pareció ser mayor con la ingesta de *calcio* en dosis que superaban los 1000 mg por día y durante más de un año.
- En la práctica, en vista de la incertidumbre, es recomendable no ofrecer rutinariamente suplementos de *calcio* y *vitamina D* a los pacientes mayores. Cuando es necesario administrar *calcio*, parece prudente ajustar la dosis según la ingesta alimentaria, con la precaución de no exceder los 1000 mg por día para evitar las complicaciones de la hipercalcemia.

Las fracturas relacionadas con la fragilidad ósea son dos veces más frecuentes en mujeres que en hombres y aumentan con la edad. La prevención de estas fracturas se basa principalmente en medidas no farmacológicas, incluyendo la prevención de caídas, la actividad física regular y una dieta balanceada. Se ha demostrado que los suplementos de *vitamina D* ofrecen una reducción modesta del riesgo de fractura de cadera, únicamente para quienes tienen 70 años o más y viven en instituciones o confinados en sus hogares.

Se pueden añadir suplementos de *calcio*, dependiendo de la ingesta alimentaria diaria estimada [1]. En 2013, los resultados discrepantes de diferentes estudios y ensayos clínicos identificados por *Prescrire* indicaron un aumento de aproximadamente 30 puntos porcentuales en el riesgo cardiovascular al consumir únicamente suplementos de *calcio*. El mecanismo postulado fue una mayor pérdida de la elasticidad arterial por la calcificación de las paredes arteriales debido a la hipercalcemia [2].

A comienzos de 2025, los datos nuevos ¿aportaban una mejor estimación del riesgo cardiovascular asociado a los suplementos de *calcio*? Este artículo resume los principales descubrimientos recopilados en nuestra búsqueda bibliográfica desde nuestro último análisis, en 2013.

Seguimiento durante 22 años de las mujeres posmenopáusicas en el ensayo clínico WHI: leve aumento de la mortalidad cardiovascular. A comienzos de 2024, se publicaron los datos de seguimiento a largo plazo del ensayo clínico aleatorizado comparativo WHI, en el que 36.282 mujeres posmenopáusicas recibieron un placebo o un suplemento con 1000 mg de *carbonato de calcio* y 400 UI de *vitamina D* por día durante 7 años. Tras una mediana de seguimiento de 22 años, la mortalidad cardiovascular era un poco más alta en las mujeres que tomaban tales suplementos que en los controles, con un cociente de riesgos (HR) de 1,06 (intervalo de confianza del 95% [IC95]: 1,01-1,12).

No hubo una diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad por todas las causas entre los dos grupos [2,3].

Un estudio de cohorte en pacientes diabéticos: aumento de las enfermedades cardiovasculares y las muertes. Otro estudio publicado en 2024 tuvo como objetivo determinar si existía una asociación entre los suplementos de *calcio* y el riesgo de enfermedades cardiovasculares y el aumento de la mortalidad

entre los pacientes diabéticos y no diabéticos. El estudio incluyó a 434.374 pacientes (media de la edad: 56 años) que provenían de una cohorte de residentes británicos de entre 40 y 69 años, establecida a partir de la base de datos británica Biobank.

La mediana de la duración del seguimiento fue de 10 años. Los pacientes informaron si tomaban regularmente suplementos de *calcio* mediante un cuestionario en línea, sin proporcionar detalles sobre la forma farmacéutica o la dosis. Se comparó a los pacientes que reportaron el uso de suplementos de *calcio* con quienes no los usaban, en el subgrupo de pacientes diabéticos (1.098 pacientes versus 20.578, respectivamente) y en el subgrupo de pacientes no diabéticos (28.262 pacientes, versus 384.436) [4].

Después de tomar en cuenta diferentes factores de confusión (incluyendo la dieta, el estilo de vida, el uso de otros suplementos y los niveles séricos de vitamina D), en los pacientes diabéticos, los suplementos de *calcio* se asociaron a un aumento estadísticamente significativo del riesgo de enfermedades cardiovasculares (HR 1,3; IC95: 1,1-1,6), muerte cardiovascular (HR 1,7; IC95: 1,2-2,3) y muerte por cualquier causa (HR 1,4; IC95: 1,2-1,7). En pacientes no diabéticos, la mortalidad cardiovascular y la mortalidad por todas las causas parecieron ser un poco más altas con los suplementos de *calcio*, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. Los autores, si bien reconocen las limitaciones de estos resultados, consideran que concuerdan con la hipótesis de que, para el riesgo cardiovascular, los efectos de los suplementos de *calcio* y de la diabetes se suman [4].

Una revisión sistemática y dos metaanálisis de ensayos clínicos: no representan un riesgo significativo para los adultos sanos. En 2016 se actualizó una revisión sistemática de 2009, que usó la misma metodología que los estudios realizados por encargo de la Agencia para la Investigación y la Calidad del Cuidado de la Salud (AHRQ, por sus siglas en inglés), una agencia pública de EE UU. Se incluyeron 4 ensayos clínicos (incluyendo el estudio WHI) y 27 estudios de cohorte. Después de analizar los datos de los ensayos clínicos y los estudios de cohorte, los autores llegaron a la conclusión de que el consumo total de calcio (en alimentos y/o suplementos) que no excediera los 2000 mg a 2500 mg por día (sin importar si se combinaba con *vitamina D*) no se asociaba a un aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares en adultos sanos. Sin embargo, los ensayos clínicos incluidos no se diseñaron para evaluar los riesgos cardiovasculares [5].

Dos metaanálisis de ensayos clínicos publicados en 2023 (que tenían varios ensayos en común) no incluyeron ningún ensayo que se hubiera publicado después de 2016. Los resultados, obtenidos de adultos sanos a quienes se había dado seguimiento de 1,5 a 12 años, no mostraron una diferencia estadísticamente significativa entre los participantes que habían recibido suplementos de *calcio* y los controles en cuanto al riesgo de infarto del miocardio, ictus, muerte por cualquier causa, muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca [6,7].

Estudios epidemiológicos: resultados discordantes. Desde 2013, se han publicado varios estudios epidemiológicos que evaluaron los riesgos cardiovasculares asociados a los suplementos de *calcio*. Entre estos, dos estudios de cohorte

surcoreanos que se publicaron en 2022 y que se hicieron utilizando la base de datos del seguro médico nacional.

Un estudio incluyó a 90.374 pacientes con una media de edad de 62 años, de los cuales 8.271 estaban tomando suplementos de *calcio*. La mediana de la duración del seguimiento fue de 7 años. Después de tomar en cuenta diferentes factores de confusión (incluyendo el índice de masa corporal, el tabaquismo y la actividad física), algunos riesgos parecieron aumentar en quienes tomaban suplementos de *calcio* en comparación con quienes no los tomaban, a saber: infarto del miocardio (HR 1,1; IC95: 1,03-1,3), ictus (HR 1,1; IC95: 1,1-1,2) y muerte por cualquier causa (HR 1,4; IC95: 1,3-1,5) [8].

El otro estudio incluyó a 11.297 pacientes con osteoporosis que estaban tomando *calcio*, ya sea solo (567 pacientes) o combinado con *vitamina D* (10.730 pacientes). Estos pacientes tenían una media de edad de 60 años y la mayoría eran mujeres. La mediana de la duración del seguimiento fue de 4,5 años. Después de tomar en cuenta un conjunto de factores de confusión, se observó un aumento estadísticamente significativo del riesgo de enfermedades cardiovasculares en los pacientes que tomaban solo suplementos de *calcio* en comparación con quienes no tomaban suplementos (HR 1,5; IC95: 1,2-2), sobre todo el riesgo de infarto del miocardio (HR 1,9; IC95: 1,2-2,9) [9].

En EE UU, se ejecutó otro estudio de cohorte con aproximadamente 6.000 pacientes de entre 45 y 84 años, a quienes se dio seguimiento durante un promedio de 10 años. No se observó un aumento del riesgo cardiovascular con los suplementos de *calcio* [10].

En un estudio de cohorte, aumentó el riesgo cardiovascular cuando los suplementos de calcio superaban los 1000 mg por día. En el estudio surcoreano con 11.297 pacientes, se observó que el riesgo de enfermedades cardiovasculares era aproximadamente dos veces mayor cuando se tomaban dosis de suplementos de *calcio* que superaban los 1000 mg por día (HR 1,9; IC95: 1,1-3,3) y durante más de un año (HR 2; IC95: 1,3-2,9) [9].

En la práctica, evite prescribir suplementos de calcio de forma rutinaria.

A comienzos de 2025 había una gran cantidad de datos de evaluaciones de los riesgos cardiovasculares asociados a los suplementos de *calcio*, pero por lo general solo aportaban evidencia de baja calidad. Si existe un aumento del riesgo cardiovascular, parece que afecta principalmente a los pacientes con factores de riesgo cardiovasculares, como la diabetes.

En vista de esta incertidumbre, es recomendable considerar la posibilidad de que los suplementos de *calcio* y de *vitamina D*, que se indican para reducir el riesgo de fracturas relacionadas con la fragilidad ósea, pueden aumentar el riesgo de padecer ciertos eventos cardiovasculares. Por tanto, lo lógico es ofrecer suplementos de *calcio* y de *vitamina D* únicamente a los pacientes que puedan obtener un beneficio clínico y ejercer un cuidado especial con quienes tengan un riesgo mayor de padecer eventos cardiovasculares.

A comienzos de 2025, no se había definido la dosis eficaz para este problema. Teniendo en cuenta los datos disponibles, a pesar

de sus limitaciones, parece prudente no exceder una dosis de 1000 mg de *calcio* por día. En estos pacientes, es necesario monitorear los niveles séricos de calcio, pero no se ha establecido una frecuencia óptima.

Revisión de la literatura hasta el 17 de octubre de 2024

1. Prescrire Rédaction “Fractures liées à une fragilité osseuse: prévention” *Premiers Choix Prescrire*, updated December 2022: 6 pages.
2. Prescrire Editorial Staff “Calcium supplementation: cardiovascular risk?” *Prescrire Int* 2013; 22 (139): 152-153.
3. Thomson CA et al. “Long-term effect of randomization to calcium and vitamin D supplementation on health in older women: Postintervention follow-up of a randomized clinical trial” *Ann Intern Med* 2024; 177 (4): 428-438 + supplementary materials: 43 pages + correction: 1 page.
4. Qiu Z et al. “Associations of habitual calcium supplementation with risk of cardiovascular disease and mortality in individuals with and without diabetes” *Diabetes Care* 2024; 47 (2): 199-207 + supplementary material: 27 pages.
- 5- Chung M et al. “Calcium intake and cardiovascular disease risk. An updated systematic review and meta-analysis” *Ann Intern Med* 2016; 165 (12): 856-866.
5. Huo X et al. “Calcium supplements and risk of CVD: A meta-analysis of randomized trials” *Curr Dev Nutr* 2023; 7 (3):100 046.
6. Sim MG et al. “Association between calcium supplementation and the risk of cardiovascular disease and stroke: A systematic review and meta-analysis” *Heart Lung Circ* 2023; 32 (10): 1230-1239 + supplemental appendix: 8 pages.
7. Park JM et al. “Calcium supplementation, risk of cardiovascular diseases, and mortality: A real-world study of the Korean National Health Insurance Service data” *Nutrients* 2022; 14 (12): 2538.
8. Kim KJ et al. “Cardiovascular risks associated with calcium supplementation in patients with osteoporosis: a nationwide cohort study” *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2022; 8 (6): 568-577 + supplementary material: 11 pages.
9. Raffield LM et al. “The association of calcium supplementation and incident cardiovascular events in the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)” *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016; 26 (10): 899-907 + supplementary tables: 4 pages.

Tofacitinib. Aumento de peso y de niveles de colesterol en pacientes con Artritis Reumatoide tratados con *tofacitinib*

Salud y Fármacos
Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (3)

Tags: aumento de peso en personas tratadas con *tofacitinib*, aumento del colesterol total por el consumo de *tofacitinib*, aumento de peso en personas tratadas con *Xeljanz*

El análisis de los datos de ensayos clínicos en los que participaron más de 5.000 pacientes con Artritis Reumatoide (AR) reveló que el tratamiento con *tofacitinib* (*Xeljanz*) se asocia con un aumento significativo de peso corporal y del índice de masa corporal (IMC), en comparación con placebo.

En este estudio financiado por Pfizer, los investigadores utilizaron los datos de ocho estudios de fase III/IV con *tofacitinib*, el inhibidor de la JAK para la AR, con un total de 5335 pacientes. En estos ensayos se probaron tres regímenes de dosificación: 5 mg dos veces al día (n = 2.349), 10 mg dos veces al día (n = 1.611), 11 mg una vez al día (n = 694) y placebo (n = 681). Las dos primeras dosis de *tofacitinib* se administraron durante un máximo de 12 meses, mientras que el placebo y la dosis de 11 mg se administraron durante 6 meses.

Entre el 77% y el 84% de los pacientes eran mujeres con una edad media de 52 a 57 años, dependiendo del grupo de dosificación. Aproximadamente dos tercios eran de raza blanca. El peso basal promedio rondaba los 72 kg (158 lb) y el IMC medio era de aproximadamente 27.

Tras seis meses de tratamiento, los pacientes que recibieron *tofacitinib*, dependiendo de la dosis administrada, experimentaron una ganancia promedio de peso de entre 1,2 y 1,9 kg, frente a 0,4 kg en el grupo placebo. Además, entre el 65% y el 70% de los pacientes tratados con *tofacitinib* presentaron algún grado de aumento de peso comparado con el 55% en el grupo placebo. La proporción de pacientes que aumentaron $\geq 5\%$ de su peso corporal fue de 16%-28% en el grupo *tofacitinib* frente al 11% en el grupo placebo.

A los doce meses, el aumento de peso fue aún mayor entre quienes continuaron con *tofacitinib*, con una ganancia promedio

de 2,0 a 2,6 kg y entre un 33% y 37% de los pacientes registraron un aumento de peso corporal igual o superior al 5%. No se reportaron datos para el grupo placebo a los 12 meses.

En cuanto a los cambios en el IMC, estos fueron inferiores a un punto en todos los casos, pero consistentemente más altos con *tofacitinib* (0,4 a 0,7 puntos) que con placebo (0,1 puntos), sin diferencias relevantes entre las distintas dosis del fármaco.

Se observó también un aumento considerable de colesterol total (30-40 mg/dL) a los seis meses en los pacientes que presentaron mayor ganancia de peso.

La correlación entre el aumento de peso y el control de la enfermedad medida mediante DAS28-ESR, fue positiva pero débil, con coeficientes entre 0,04 y 0,142, y el valor más alto se observó en el grupo placebo.

Dado que la obesidad se asocia con inflamación sistémica, un factor agravante en la AR, estos hallazgos no son inesperados. Aunque el aumento de peso suele considerarse desfavorable desde el punto de vista clínico, investigaciones previas en pacientes con AR han sugerido que un IMC elevado puede estar relacionado con una menor mortalidad cardiovascular y general, mientras que el bajo peso se asocia con peores desenlaces.

Los investigadores concluyeron que se requieren estudios a más largo plazo para determinar si el aumento de peso se mantiene en el tiempo, si varía según la dosis de *tofacitinib* y si existen implicancias clínicas asociadas como un mayor riesgo de comorbilidades relacionadas con el sobrepeso.

Los autores señalaron también como limitantes que, el efecto del fármaco sobre el peso no fue un objetivo preespecificado en los ensayos de *tofacitinib* y que los ensayos clínicos incluidos utilizaron criterios de inclusión diferentes, y en algunos casos los pacientes usaban concomitantemente corticosteroides u otros tratamientos para la AR.

Fuente original:

Geyer, J. Pfizer Confirms: Leading JAK Inhibitor Often Comes With Weight Gain. MeDPage Today. May 13, 2025.
<https://www.medpagetoday.com/rheumatology/generalrheumatology/115558>

Estudio original.

Wollenhaupt J, et al "Analysis of the impact of tofacitinib treatment on weight and body mass index in patients with rheumatoid arthritis" ACR Open Rheumatol 2025; DOI: 10.1002/acr2.70040.

Paro cardíaco inducido por fármacos: un estudio de farmacovigilancia de 2004 a 2024 basado en la base de datos FAERS

(Drug-induced cardiac arrest: a pharmacovigilance study from 2004–2024 based on FAERS database)

G Ren, P Huang, J Sang, J Liu, Z Yan, X Ma

Frontiers in Cardiovascular Medicine 2025; 12. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2025.1498700>

<https://www.frontiersin.org/journals/cardiovascular-medicine/articles/10.3389/fcvm.2025.1498700/full> (libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, Publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (3)

Tags: fármacos asociados con paro cardíaco, carisoprodol, sugammadex, regadenosón, alprazolam, propofol.

Objetivo: Utilizando la base de datos del Sistema de Notificación de Eventos Adversos de la FDA (FAERS), este estudio se hizo para detectar señales para fármacos asociados con paro cardíaco (PC), con el objetivo de optimizar la toma de decisiones clínicas y garantizar un uso más seguro de los medicamentos.

Métodos: Se seleccionaron los reportes de eventos adversos relacionados con PC que se informaron a FAERS entre el primer trimestre de 2004 y el segundo trimestre de 2024. La detección de señales se realizó utilizando la razón de probabilidades de notificación (ROR) y la razón proporcional de notificación (PRR) para identificar fármacos asociados a un mayor riesgo de PC.

Resultados: Se analizaron un total de 66.431 reportes que incluyeron a 34.508 hombres (51,9 %) y 31.923 mujeres (48,1 %).

La mayoría de los casos (71,8 %) fueron reportados por profesionales de la salud, siendo los adultos (≥ 18 años) el grupo predominante. Los desenlaces clínicos mostraron que el 67,2 % de los casos resultaron en fallecimiento.

De los 82 medicamentos con más de 100 reportes relacionados con PC, 43 presentaron señales positivas.

Los cinco medicamentos identificados con mayores valores de ROR fueron: *carisoprodol* [ROR (IC 95 %): 34,13 (29,62–39,32)], *sugammadex* [ROR (IC 95 %): 26,93 (22,56–32,16)], *regadenosón* [ROR (IC 95 %): 20,00 (17,69–22,60)], *alprazolam* [ROR (IC 95 %): 12,82 (12,19–13,48)] y *propofol* [ROR (IC 95 %): 11,93 (10,61–13,41)].

Al detectar las señales según el sistema al que van dirigidos los medicamentos, los fármacos para el sistema musculoesquelético ocuparon el primer lugar [ROR (IC 95 %): 30,99 (27,74–34,62)], seguidos de los medicamentos del tracto alimentario y metabolismo [ROR (IC 95 %): 4,75 (4,59–4,92)], sistema nervioso [ROR (IC 95 %): 4,51 (4,4–4,61)], antiinfecciosos [ROR (IC 95 %): 4,13 (3,74–4,57)], cardiovasculares [ROR (IC 95 %): 3,89 (3,78–4,01)] y agentes antineoplásicos e inmunomoduladores [ROR (IC 95 %): 2,16 (2,13–2,2)].

Conclusión. Este estudio identifica más de 40 medicamentos potencialmente asociados a un mayor riesgo de PC según los datos de FAERS. Los profesionales de la salud deben ser especialmente cautelosos al prescribir estos fármacos, en particular a pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca y garantizar un monitoreo riguroso de su salud cardiovascular.

Genética revolucionaria, riesgos emergentes: avances y dilemas en la era de las terapias génicas

Salud y fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (3)

Tags: eventos adversos graves por terapias génicas, transparencia en el monitoreo post comercialización de terapias génicas, transparencia en la comunicación de eventos adversos en ensayos de terapias génicas

La investigación a partir del conocimiento de las bases genéticas de múltiples enfermedades está en expansión. La FDA ha aprobado 37 terapias génicas o celulares, y hay más de 2.000 ensayos clínicos con terapias génicas en curso a nivel internacional. Estos estudios abarcan terapias de reemplazo génico, oligonucleótidos antisentido (ASO por su sigla en inglés) y tecnologías de edición genética como CRISPR.

Si bien estas terapias han demostrado tener un impacto transformador en diversas enfermedades, particularmente en el ámbito neurológico, también se ha documentado la aparición de

eventos adversos graves e inesperados que incluyen muertes, lo que ha obligado a interrumpir o detener ensayos en distintas etapas de desarrollo.

En este contexto, el artículo de Bonkowsky, Rajan y Eichler [1], invita a reflexionar críticamente sobre la necesidad de establecer una cultura de transparencia en la comunicación de eventos adversos en los ensayos de terapias génicas. A diferencia de los tratamientos farmacológicos tradicionales, cuyos perfiles de riesgo son más conocidos y predecibles, las terapias génicas abren un terreno clínico y biológico inexplorado, donde tanto los efectos terapéuticos como las reacciones adversas pueden ser novedosos, impredecibles y, en algunos casos, severos.

Los autores advierten que, debido al carácter experimental y a menudo individualizado de estos tratamientos, así como al bajo

número de pacientes incluidos en muchos estudios, los riesgos potenciales pueden no manifestarse hasta que un número mayor de personas haya recibido tratamiento.

En consecuencia, la falta de mecanismos eficaces y sistemáticos para compartir públicamente esta información representa un riesgo no solo para los participantes en ensayos futuros, sino también para la integridad del avance científico en el campo de la terapia genética.

El artículo hace un llamado a los investigadores, instituciones académicas, reguladores y empresas biotecnológicas a establecer normas éticas claras que prioricen la seguridad del paciente y el bien común. Se propone que la notificación oportuna y transparente de efectos adversos graves se convierta en una práctica estándar obligatoria, más allá de los intereses comerciales o reputacionales.

Este enfoque de transparencia es esencial para fortalecer la confianza pública, permitir el aprendizaje colectivo a partir de

experiencias previas y acelerar el desarrollo seguro y responsable de terapias genéticas.

Este imperativo ético cobra especial relevancia en el ámbito de las enfermedades neurológicas, donde la urgencia terapéutica y la complejidad biológica exigen un enfoque aún más riguroso en la evaluación de riesgos.

La publicación en *JAMA Neurology* [1] subraya que solo a través de una colaboración abierta y comprometida con la transparencia será posible consolidar el potencial de la medicina genética como herramienta de transformación clínica, manteniendo al mismo tiempo los más altos estándares de ética, seguridad y responsabilidad científica.

Fuente Original:

1. Bonkowsky, J et al. An Imperative for Public Sharing of Adverse Events of Gene Therapy Trials. *JAMA Neurol* 2025;82;(5):429-430. Published Online: January 13, 2025. doi:10.1001/jamaneurol.2024.4671
<https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/article-abstract/2828604>

Otros temas relacionados con la farmacovigilancia

Razones para excluir los eventos adversos en los análisis de costo-efectividad de las vacunas: una encuesta entre autores

(Reasons for excluding adverse events in cost-effectiveness analyses of vaccines: A survey amongst authors)

J Luyten, AJ Van Hoek.

Vaccine, 2025; 61, 127341, ISSN 0264-410X,

<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2025.127341>.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X25006383> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Economía, Acceso y Precios* 2025; 28(3)

Tags: costo-efectividad de medicamentos, evaluación de tecnología, mejorar las evaluaciones de HTA, eventos adversos y HTA

Aspectos destacados

- Los eventos adversos (EA) se excluyen de la mayoría de las evaluaciones económicas de las vacunas (infantiles).
- Investigamos las razones para la exclusión que nos facilitaron una muestra de autores de estudios recientes.
- La razón más importante fue que los EA se consideraron irrelevantes para la coste-efectividad.
- Argumentamos que los EA pueden ser un factor importante de coste-efectividad y deben analizarse.
- Se necesita más investigación para recopilar datos más precisos que permitan hacer una cuantificación significativa de los EA.

Resumen

Aunque las vacunas deben alcanzar los estándares de seguridad más estrictos en medicina, ocasionalmente se producen eventos adversos (EA). Incluso cuando son clínicamente insignificantes, estos EA pueden tener implicaciones sanitarias y económicas, afectando la coste-efectividad de las vacunas.

Una revisión reveló que solo el 25 % de los estudios de economía de la salud recientes sobre vacunas infantiles incorporaron a los EA. En este estudio, contactamos a todos los autores de los artículos revisados que excluyeron los EA para comprender las razones de su exclusión (tasa de respuesta del 40 % [27/67]).

Las principales razones para no incluir los EA fueron: (1) su escasa relevancia (17/27, 65%), (2) la adhesión de los analistas a metodologías previas que excluían los EA (10/27, 35%) y (3) la falta de datos (9/27, 33%).

Sostenemos que los EA merecen mayor atención por parte de los analistas y que se requieren mayores esfuerzos para desarrollar métodos conceptuales y recopilar datos que permitan su incorporación en los análisis de evaluación de la costo-efectividad.

Tuberculosis. Las reacciones adversas a medicamentos, en particular trastornos hepáticos, ocasionan interrupciones prolongadas del tratamiento antituberculoso: un estudio de cohorte retrospectivo (*Adverse drug reactions, particularly liver disorders, drive prolonged interruptions in anti-tuberculosis treatment: a retrospective cohort study*)

Eleanor Dixon, Evita Biraua, Edvards Brencšēns, et al

Authorea (preprint no revisado por pares), 3 de mayo de 2025

<https://www.authorea.com/users/614924/articles/1292162-adverse-drug-reactions-particularly-liver-disorders-drive-prolonged-interruptions-in-anti-tuberculosis-treatment-a-retrospective-cohort-study>

Traducido por Salud y Fármacos, Publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025;28(3)

Tags: omisión de dosis del tratamiento antituberculoso; reacciones adversas a medicamentos (RAM) y adherencia a tratamiento antiTB; patrones de omisión de dosis asociados con las RAM

Resumen

Objetivo: Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) son un factor clave en la omisión de dosis del tratamiento antituberculoso (TB). Nuestro objetivo fue determinar la carga relativa de omisiones de dosis causadas por RAM, los patrones de omisión de dosis asociados con las RAM y la asociación entre RAM específicas y las omisiones de dosis.

Métodos: En este estudio de cohorte retrospectivo, se incluyeron adultos (≥ 18 años) que iniciaron el régimen antituberculoso estándar sensible a medicamentos, de seis meses de duración, en un centro ambulatorio de Riga, Letonia (mayo de 2015-septiembre de 2022) y que omitieron al menos una dosis del tratamiento. Los datos se recopilaron de las historias clínicas y de los registros de administración observada de terapia. Las dosis omitidas se subdividieron en interrupción temprana u omisiones esporádicas. Se utilizaron análisis descriptivos y gráficos tipo Lasaña [*lasagne plots*, permiten la visualización longitudinal de datos categóricos].

Resultados: De 174 pacientes, el 31% (54) omitió dosis debido a RAM. Se omitieron 4.217 dosis (13,5%) de un total de 31.320 dosis; el 20,9% de las dosis que se omitieron (880) se debieron a RAM; 18 pacientes (10,3%) interrumpieron el tratamiento de forma temprana, 2 de ellos (11,1 %) debido a RAM. Las dosis omitidas debido a RAM causaron períodos más largos, pero menos frecuentes, de dosis omitidas esporádicamente; el 56,4% (479) de las dosis omitidas esporádicamente duraron de un día, frente a solo el 9,1% (7) de las dosis omitidas relacionadas con RAM.

Los trastornos hepatobiliares fueron el principal grupo de RAM que causó la omisión de las dosis. Las reacciones adversas relacionadas con el metabolismo, la nutrición y el sistema hepatobiliar ocasionaron las medianas más largas en la duración de las dosis omitidas.

Conclusión: Nuestro estudio subraya la importancia de las RAM como causa de omisión de dosis del tratamiento estándar antituberculoso, en particular por trastornos hepatobiliares. Se requieren regímenes menos propensos a RAM y estructuras sólidas de apoyo del sistema salud para pacientes con RAM, a fin de minimizar la omisión de dosis y reducir los resultados desfavorables.

Una evaluación del portafolio de ensayos clínicos de selinexor: estudio transversal

(*An evaluation of selinexor's clinical trial portfolio: a cross-sectional study*)

A Elfar, A Tran, J Case, C Wayant, G Hughes, R McIntire, B Gardner, C Ladd, A Peña, J Tuia, A Haslam, V Prasad et al.

Ther Adv Hematol 2025;16:1–15 <https://doi.org/10.1177/20406207251329174>

<https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/20406207251329174> (libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2025; 28 (3)

Tags: *selinexor* no mejora supervivencia global, alta toxicidad de *selinexor*, perfil de riesgo/beneficio de *selinexor*

Resumen

Antecedentes. El desarrollo de medicamentos oncológicos es un proceso complejo y costoso. *Selinexor* obtuvo la aprobación acelerada como tratamiento para el linfoma difuso de células B grandes recidivante o refractario, así como para el mieloma múltiple. Aunque mostró resultados prometedores en un inicio, también generó toxicidades de alto grado durante los ensayos clínicos. Por ello, hay que hacer un análisis exhaustivo de los ensayos clínicos que evaluaron este fármaco.

Objetivo. Evaluar los ensayos clínicos con *selinexor* que se han publicado para valorar su perfil de riesgo/beneficio, considerando tasas de respuesta, supervivencia y toxicidad.

Diseño: Estudio transversal.

Métodos: Realizamos una búsqueda en las bases de datos para identificar los ensayos clínicos que emplearan criterios de respuesta relacionados con la administración de *selinexor* a adultos. Dos investigadores recopilaron de manera enmascarada y por duplicado las características de los ensayos, la mediana de la supervivencia libre de progresión (SLP), la supervivencia global (SG), las tasas de respuesta objetiva (TRO) y los eventos adversos (EA) de grado 3 a 5.

Resultados: De los 753 artículos identificados, seleccionamos 40 para el análisis final. En los ensayos que reportaron datos de SLP con grupo control, la mediana de la diferencia fue de 4,4 meses a favor de *selinexor*. Sin embargo, aquellos que informaron sobre SG indicaron que la mediana de la diferencia era negativa, de -2,4 meses frente al control. En las 53 mediciones de TRO, la mediana ponderada de TRO fue de 36,4%, y la mediana de la diferencia en TRO de 4,8 % a favor de *selinexor*. También documentamos un total de 4.153 eventos adversos de grado 3 a 5.

Conclusión: *Selinexor* aumentó la SLP y mejoró la respuesta objetiva en comparación con el grupo control, lo que indica actividad farmacológica. No obstante, no se observó una mejora en la SG ni una reducción aceptable en los EA de alto grado en ninguna indicación específica, lo que sugiere una baja probabilidad preexistente de beneficio.

Nuestro análisis de riesgo/beneficio aporta evidencia relevante sobre los resultados desfavorables asociados a *selinexor* y su elevada toxicidad. Por tanto, recomendamos evaluar con mayor rigor cualquier nuevo ensayo sobre este fármaco, teniendo en cuenta el conjunto de datos analizado.

Alerta de Producto Médico N.º 3/2025: Inyección falsificada de IMFINZI (*durvalumab*) 500 mg/10 ml

(Medical Product Alert N°3/2025: Falsified IMFINZI (*durvalumab*) injection 500mg/10ml)

Organización Mundial de la Salud, 14 de mayo de 2025

<https://www.who.int/news/item/14-05-2025-medical-product-alert-n-3-2025--falsified-imfinzi-%28durvalumab%29-injection-500mg-10ml>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2025; 28 (3)

Tags: Inyección falsificada de IMFINZI, falsificación de *durvalumab*

Resumen de la alerta

Esta alerta de la OMS sobre productos médicos se refiere a tres lotes falsificados de IMFINZI (*durvalumab*) inyectable de 500 mg/10 ml. Los productos falsificados se detectaron en la República Islámica de Irán y Turquía.

Estos productos falsificados se notificaron a la OMS en marzo de 2025.

Previamente, la OMS había emitido la alerta OMS N.º 5/2024 sobre otro lote falsificado de IMFINZI detectado en Armenia, Líbano y Turquía.

IMFINZI es un concentrado estéril para infusión. Contiene el principio activo *durvalumab*, un anticuerpo monoclonal. Como monoterapia, está indicado para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPNM) en adultos.

Cómo identificar estos productos falsificados

Estos productos se consideran falsificados porque falsean deliberadamente su identidad, composición y origen.

El fabricante original AstraZeneca, ha identificado múltiples discrepancias visuales en los productos falsificados. AstraZeneca ha confirmado que los productos mencionados en esta alerta han sido falsificados.

Verifique lo siguiente y consulte el anexo para obtener más detalles:

Lote BAZR: Este es un número de lote genuino para distribución exclusiva en India. El producto falsificado presenta discrepancias en el diseño del empaque, la ubicación del texto y omite parte del texto.

Lote BBEG: Este es un número de lote genuino para distribución exclusiva en Egipto. El producto falsificado presenta discrepancias en el diseño del empaque, la ubicación del texto y se omite parte del texto. También falta el precio del producto (en libras egipcias).

Lote AVZT: El fabricante genuino no reconoce este número de lote. Cualquier producto IMFINZI con este número de lote se considera falsificado.

Riesgos

Estos productos falsificados se deben considerar inseguros y su uso puede poner en peligro la vida en algunas circunstancias. El uso de estas inyecciones de IMFINZI falsificadas puede resultar en un tratamiento ineficaz o sus efectos pueden ser tardíos. Es importante detectar y retirar de la circulación cualquier inyección falsificada de IMFINZI (*durvalumab*) para evitar daños a los pacientes.

Recomendaciones para profesionales de la salud, autoridades reguladoras y público en general

Los profesionales de la salud deben notificar cualquier incidente de efectos adversos, ausencia de los efectos esperados o sospecha de falsificación a las Autoridades Reguladoras Nacionales o al Centro Nacional de Farmacovigilancia.

La OMS recomienda aumentar la vigilancia y la diligencia en las cadenas de suministro de los países y regiones que puedan verse afectados por estos productos falsificados. También se recomienda reforzar la vigilancia del mercado informal/no regulado. Se recomienda a las autoridades reguladoras nacionales, las autoridades de salud y otros entes gubernamentales que notifiquen inmediatamente a la OMS si se detecta el producto falsificado en su país.

Si posee alguno de estos productos, la OMS recomienda no utilizarlos. Si usted o alguien que conoce ha utilizado o podría haber utilizado estos productos, o ha sufrido un evento adverso o un efecto secundario inesperado después de su uso, consulte inmediatamente a un profesional de la salud o póngase en contacto con un centro de toxicología.

Todos los productos médicos se deben obtener de proveedores autorizados. Si tiene alguna información sobre la fabricación o el suministro de estos productos falsificados, póngase en contacto con la OMS a través de rapidalert@who.int.

Anexo:

Alerta de Producto Médico N.º 3/2025: Se identificó una inyección falsificada de IMFINZI (*durvalumab*) de 500 mg/10 ml en las regiones del Mediterráneo Oriental y Europa de la OMS.

https://cdn.who.int/media/docs/default-source/substandard-and-falsified/n3_2025_imfinzi_en.pdf?sfvrsn=3706111a_4

Alerta sanitaria de medicamentos. Falsificación y comercialización ilegal de Gardasil 9
 Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), 4 de junio de 2025
https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/1000109/Alerta_sanitaria_Gardasil.9_04062025.pdf

Producto: Vacuna recombinante noavalente contra el virus de papiloma humano, suspensión intramuscular x 0,5mL

La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), alerta a los profesionales de la salud y a la población en general, sobre la falsificación y comercialización ilegal de GARDASIL. 9, 10 dosis (0.5 mL) (vacuna recombinante noavalente contra el virus de papiloma humano), suspensión intramuscular.

Esta alerta se emite a partir de las acciones de control sanitario, así como de la comparecencia que sostuvo Merck Sharp & Dohme comercializadora, S. de R.L. de C.V., ante esta autoridad sanitaria y de la empresa responsable de la importación, almacenamiento y distribución en México, del producto con denominación distintiva GARDASIL® 9, una dosis, la cual es diferente a la de la vacuna falsificada y comercializada ilegalmente.

Bajo ese contexto, dicha empresa manifestó la falsificación y comercialización ilegal del producto GARDASIL. 9, 10 dosis (0.5 mL), con los siguientes números de lote:

Número de lote	Fecha de caducidad
900 -1197-NDC 0006-4121-02	Dic 25
900-1147	Jul 25
900-1227	Feb 26

Anomalía presentada: No corresponde con la presentación autorizada por esta comisión federal y tampoco es reconocido como importado y distribuido por Merck Sharp & Dohme comercializadora, S. de R.L. de C.V., ni fabricado por Merck Sharp & Dohme B.V.

A continuación, se muestra la imagen de la vacuna falsificada y comercializada ilegalmente que ostenta leyendas en idioma diferente al español y no cuenta con registro sanitario:



Al tratarse de productos que no cuenta con autorización para su comercialización en México, este producto representa un riesgo a la salud de la población, ya que se desconoce su procedencia, condiciones de fabricación, almacenamiento y transporte, así

como las materias primas con las que fue elaborado, por lo que no se garantiza la seguridad, eficacia y calidad de este.

Por lo anterior, COFEPRIS emite las siguientes recomendaciones:

A la población en general:

- Suspender el uso y administración de la vacuna GARDASIL. 9, 10 dosis (0.5 mL), con cualquier número de lote y fecha de caducidad.
- No suministrar vacunas que ostenten idioma diferente al español y que no cuenten con registro sanitario.
- Antes de suministrar esta o cualquier vacuna, siempre realizar una inspección visual del empaque secundario y primario para verificar que los números de lote y fechas de caducidad concuerden, así como al contenido para revisar que no presente alguna anomalía.
- Si se ha suministrado la vacuna GARDASIL. 9, 10 dosis (0.5 mL) y ha presentado cualquier reacción adversa o malestar, reportarlo en el siguiente enlace en línea o al correo electrónico: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

Profesionales de la salud:

- No adquirir, ni suministrar la vacuna GARDASIL. 9, 10 dosis (0.5 mL), con cualquier número de lote y fecha de caducidad.
- En caso de identificar la venta de la vacuna GARDASIL. 9, 10 dosis (0.5 mL), con las características antes mencionadas, no adquirirlo y de contar con información sobre su posible comercialización, realizar la denuncia sanitaria correspondiente.
- Siempre adquirir vacunas con distribuidores autorizados y validados por la empresa titular del registro sanitario, mismos que deberán contar con licencia sanitaria y aviso de funcionamiento; de igual forma, contar con la documentación de la legal adquisición del producto.
- Se recomienda consultar el Listado de Distribuidores Irregulares emitido por esta Comisión Federal, previo a la adquisición de productos.

Distribuidores y farmacias:

- Adquirir vacunas solo en los establecimientos formalmente constituidos, que cuenten con licencia sanitaria y aviso de funcionamiento.
- Adquirir y comercializar vacunas, que ostenten idioma al español, además que deberán contar con la documentación que garanticen la calidad y seguridad de las vacunas.
- Garantizar las condiciones de almacenamiento y transporte para que el producto no represente un riesgo sanitario.

COFEPRIS mantiene acciones de vigilancia sanitaria, por lo que informará en caso de identificar nuevas evidencias, con el fin de evitar que productos, servicios o establecimientos incumplan con

la legislación sanitaria vigente y representen un riesgo a la salud de la población.

ANMAT informa sobre recupero de lotes de "Fentanilo HLB/Citrato de fentanilo"

Administración Nacional de Medicamentos y Tecnología Médica (ANMAT), 29 de mayo de 2025

<https://www.argentina.gob.ar/noticias/anmat-informa-sobre-recupero-de-lotes-de-fentanilo-hlbcitrato-de-fentanilo>

La ANMAT informa que, en el marco de la causa FLP 17371/2025, caratulada: "N.N. S/ A determinar", que tramita en el Juzgado en lo Criminal y Correccional Federal N° 3 de la ciudad de La Plata, a cargo del Dr. Ernesto Kreplak, se ha ordenado el recupero del producto "Fentanilo HLB/Citrato de Fentanilo", concentración 0,05 mg/ml, solución inyectable, ampollas por 5 ml, del laboratorio HLB Pharma Group S.A., correspondientes a determinados lotes, como así también de aquellos lotes que a través de un reporte se anoticie como contaminados.

La medida fue ordenada por la justicia.

En esta situación se encuentran actualmente los Lotes 31202, 31244 y 31200.

Sin perjuicio de ello, y para conocer la situación relacionada con respecto al producto Fentanilo HLB Pharma, se ha solicitado asimismo a las autoridades jurisdiccionales que requieran a la totalidad de los efectores de salud y a las droguerías de su jurisdicción que informen si han adquirido lotes de dicho producto.

En caso afirmativo, deberán presentar un inventario en el que consten los siguientes datos:

- Provincia
- Nro. de lote
- Cantidad de unidades
- Droguería/Efactor
- Lugar de almacenamiento
- Observaciones

Enviar las respuestas a retirofentanilo.hlb@anmat.gob.ar

A todo efecto se recuerda que, en virtud del dictado de las Disposiciones ANMAT N° 3156/25 y 3158/25, el producto Fentanilo HLB deberá quedar inmovilizado en cuarentena, como el resto de los productos de la firma HLB Pharma Group S.A., hasta tanto se indiquen las acciones sanitarias y/o judiciales que correspondan.

Nota de Salud y Fármacos: El pasado 13 de mayo la ANMAT suspendió la producción y comercialización de todos los medicamentos e insumos de HLB Pharma Group S.A. y su vinculada Laboratorios Ramallo por graves y reiteradas irregularidades, incluyendo reportes de farmacovigilancia [1].

La medida establecida en la Disposición 3158/25, se mantendrá hasta que se restablezcan las condiciones técnicas y sanitarias.

La decisión estuvo vinculada a un lote de "Fentanilo HLB" contaminado con la bacteria *Klebsiella pneumoniae*, que provocó neumonía en 18 pacientes (nueve de ellos en estado grave) en distintas ciudades, detectándose casos en La Plata y Rosario [1]. El 14 de agosto de 2025 se había informado 90 muertes por fentanilo contaminado en Argentina.

Referencia:

1. Diario La Prensa. El Gobierno clausuró un laboratorio por un medicamento que habría infectado con neumonía a 18 personas. Publicado 13 de mayo de 2025. <https://www.laprensa.com.ar/El-Gobierno-clausuro-un-laboratorio-por-un-medicamento-que-habria-infectado-con-neumonia-a-18-personas-559627.note.aspx>

Oncología. Anticancerígenos de baja calidad en centros de atención clínica y farmacias privadas del África subsahariana: una investigación farmacéutica sistemática

(Substandard anticancer medications in clinical care settings and private pharmacies in sub-Saharan Africa: a systematic pharmaceutical investigation)

M Wilfinger, J Doohan, E Okorigwe, A Ashenef, M Lieberman et al
The Lancet Global Health, 2025;13(7): e1250 - e1257.

[https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(25\)00138-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(25)00138-X/fulltext)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 28(3)

Tags: oncológicos genéricos de baja calidad, graves riesgos de toxicidad por quimioterápicos con exceso de principio activo, riesgo de progresión del cáncer por medicamentos con principio activo insuficiente, medicamentos genéricos contra el cáncer con bajas concentraciones de principio activo, fallas en medicamentos oncológicos esenciales, problemas de control de calidad de medicamentos en países de ingresos bajos y medianos

Resumen

Antecedentes. La calidad de los medicamentos oncológicos es crucial para obtener buenos resultados en los pacientes, pero la vigilancia de la calidad en los países de bajos y medianos ingresos (PIBM) se ha visto obstaculizada por la alta toxicidad de los fármacos. A pesar de los preocupantes informes sobre productos de baja calidad o falsificados, no se han publicado estudios sistemáticos sobre la calidad de los medicamentos contra el cáncer en varios PIBM.

Métodos. Entre el 6 de abril de 2023 y el 12 de febrero de 2024 se recopilaban de forma encubierta y abierta, formas farmacéuticas de *cisplatino*, *oxaliplatino*, *metotrexato*, *doxorubicina*, *ciclofosfamida*, *ifosfamida* y *leucovorina* en 12 hospitales y 25 farmacias privadas o comunitarias de Etiopía, Kenia, Malawi y Camerún. El objetivo era obtener diez marcas y lotes diferentes de cada tipo de ingrediente farmacéutico activo (IFA). Cada producto se inspeccionó visualmente.

Se analizó el porcentaje de Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) en relación con el contenido de IFA indicado en las pruebas de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC, por su sigla en inglés). Los valores obtenidos se compararon con los criterios de aceptación de la Farmacopea de EE UU para diferentes IFA y formas farmacéuticas.

Las muestras que no alcanzaron los criterios de aceptación apropiados se clasificaron como fallo en la prueba de HPLC, las muestras con valores que estaban dentro de los criterios de aceptación permitidos se clasificaron como que habían pasado la prueba de HPLC y las muestras con valores que estaban dentro del margen de error del 2% en los criterios de aceptación se clasificaron como no concluyentes.

Figura 1. Productos anticancerígenos que fallaron a la inspección visual



Fuente: Wilfinger, Maximilian J et al. Substandard anticancer medications in clinical care settings and private pharmacies in sub-Saharan Africa: a systematic pharmaceutical investigation. The Lancet Global Health, Vol 13(7), e1250 - e1257.

Las tasas de fallo crítico se calcularon con un IC del 95%, y se hicieron pruebas de significancia para estudiar las diferencias entre las tasas de fallo. La sensibilidad de la comparación entre la inspección visual y los resultados de HPLC se calculó dividiendo el número de lotes que fallaron tanto en la prueba HPLC como en la inspección visual por el número total de lotes que fallaron la prueba HPLC. La especificidad se calculó dividiendo el número de lotes que superaron tanto la prueba HPLC como la inspección visual por el número total de lotes que pasaron la prueba HPLC.

Resultados. Se recolectaron 251 muestras de medicamentos de quimioterapia (formas farmacéuticas) entre el 6 de abril de 2023 y el 12 de febrero de 2024, y se obtuvieron 191 marcas y números de lote únicos. Ocho de los 191 (4%) productos con números de lote únicos (recolectados en países codificados como W, X e Y) no superaron la inspección visual. (Ver Figura 1).

El contenido de ingrediente farmacéutico activo osciló entre el 28% y el 120% del contenido declarado, y las tasas de fallo variaron entre el 14% y el 24% en los diferentes países; estas tasas no mostraron diferencias significativas al usar el IC del 95%. Casi una cuarta parte de los productos (59 [24%] de 251) habían caducado antes de hacer el análisis, algunos con casi un año de antelación, pero los productos caducados no fallaron la prueba HPLC con mayor frecuencia que los productos vigentes.

Diez de los 59 productos post-caducidad no superaron la prueba (es decir, una tasa de fallo del 17%), mientras que 38 de las 189 muestras pre-caducidad no superaron la prueba (es decir, una tasa de fallo del 20%); estas tasas no difirieron al calcularse el IC del 95%. Se encontraron productos que no superaron las pruebas de calidad en los cuatro países, tanto en los principales hospitales como en farmacias privadas (sin diferencias en las tasas de fallo al usar IC del 95%).

La sensibilidad de la inspección visual para la detección de productos con fallos en la prueba HPLC fue del 9% (tres de 32 lotes) y la especificidad fue del 97% (155 de 159 lotes). La sensibilidad de la inspección visual es baja porque muchos defectos de calidad, como la falta de un ingrediente farmacéutico activo incoloro, no son visualmente evidentes.

Interpretación. Los profesionales de la oncología y los sistemas de salud del África subsahariana deben ser conscientes de la posible presencia de productos anticancerígenos de baja calidad, cuando diseñan protocolos de atención y al evaluar los resultados en los pacientes. Es necesario fortalecer el sistema regulatorio para que haya mejor vigilancia de este grupo crucial de medicamentos.

Financiación. Instituto Nacional del Cáncer de EE UU, que forma parte de los Institutos Nacionales de Salud.

Nota de Salud y Fármacos: En la recolección de muestras encubiertas (*covertly*) los medicamentos se adquieren sin informar a los proveedores (hospitales o farmacias) del propósito real de la compra del fármaco, mientras que al recolectar las muestras abiertas (*overtly*) se informa y se obtiene el consentimiento de sus proveedores, que saben que el medicamento se usará para fines de evaluación o vigilancia.

La combinación de ambas estrategias de recolección de muestras (encubierta y abierta) es importante en Farmacovigilancia porque reduce el sesgo de selección, refleja mejor la realidad del mercado (especialmente en contextos donde podría haber

medicamentos de calidad subestándar o falsificados) y mejora la validez externa del estudio, permitiendo detectar problemas que podrían no observarse en contextos formales o controlados.

Oncología. Medicamentos de baja calidad para el cáncer: una amenaza a la salud pública Global

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (3)

Tags: medicamentos oncológicos genéricos de baja calidad, riesgos de toxicidad por medicamentos quimioterápicos con exceso de principio activo, riesgo de progresión del cáncer por medicamentos con principio activo insuficiente, medicamentos genéricos contra el cáncer con bajas concentraciones de principio activo, Fallas en medicamentos oncológicos esenciales, problemas de control de calidad de medicamentos en países de ingresos bajos y medianos.

Una investigación periodística [1] desarrollada para analizar y complementar los hallazgos de la investigación de la Dra Lieberman [2] ha puesto en evidencia la amenaza que supone para el control del cáncer la importación de medicamentos oncológicos de baja calidad. El estudio original [2] que analizó la cantidad de principio activo de siete medicamentos oncológicos de uso frecuente: *cisplatino*, *ciclofosfamida*, *doxorubicina*, *ifosfamida*, *leucovorina*, *metotrexato* y *oxaliplatino* encontró serias deficiencias de calidad.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera que estos fármacos son esenciales y constituyen la base del tratamiento de diversos esquemas de quimioterapia para tratar múltiples enfermedades malignas sólidas y hematolinfáticas, entre las que se destaca el cáncer de mama, pulmón, colon y recto, cuello uterino, ovario, vejiga, cabeza y cuello, leucemias y linfomas. Por su amplio uso clínico en oncología, cualquier afectación en la calidad de estos fármacos puede comprometer la salud y la vida de millones de pacientes en todo el mundo.

El equipo de investigación periodística se enfocó en evaluar los resultados de los análisis de la cantidad de ingrediente farmacéutico activo de las 189 muestras de medicamentos genéricos correspondientes a fármacos oncológicos de 17 fabricantes distintos (ver cuadro 1), que no habían vencido al momento de realizar las pruebas.

Los resultados indican que aproximadamente una quinta parte de las muestras analizadas no cumplía con los estándares internacionales de calidad. Las guías regulatorias en general permiten variaciones en contenido de principio activo (API) dentro de rangos estrechos, los medicamentos oncológicos suelen considerarse de Índice Terapéutico Estrecho (NTI por su sigla en inglés *Narrow Therapeutic Index*), por lo que los límites aplicables son más estrictos, entre un 95 % y 105 % del contenido declarado, con niveles de tolerancia en las pruebas de disolución, impurezas y uniformidad de dosis también muy controlados.

La mayoría de las veces, las concentraciones del principio activo estaban por debajo de lo declarado (en algunos casos menos del 88%), pero en algunos casos estaban por encima de lo que indicaba el etiquetado de los fármacos analizados (en algunos casos hasta un 112%). A veces los comprimidos de un mismo blíster contenían cantidades diferentes.

Esta enorme variabilidad en la cantidad de principio activo es especialmente grave en medicamentos oncológicos por ser fármacos altamente tóxicos, motivo por el cual su dosificación requiere precisión absoluta.

Una dosis insuficiente puede hacer que el tratamiento sea ineficaz, con la consecuente progresión de la enfermedad maligna, mientras que una sobredosis puede causar graves daños multisistémicos, dependiendo del medicamento sobredosificado (Falla hepática, falla renal, falla cardíaca, etc). Ambos errores en la dosificación del principio activo (insuficiente o excesivo) pueden conducir a la muerte.

El informe del equipo periodístico [1] evidenció que, durante los últimos seis años, los medicamentos quimioterápicos defectuosos han sido exportados 102 países en todos los continentes (Ver gráfico 1).

El destino de envío de los 7 fármacos quimioterápicos analizados, producidos por los 17 fabricantes en cuestión (Cuadro 1, 16 de estas empresas tienen su sede en India) incluye envíos a nueve países de América Latina a partir del año 2019. Todos

Perú encabeza la lista con 110.616 unidades importadas, seguido por México con 90.447 unidades, Nicaragua 12.002 unidades y Venezuela con 5.310 unidades.

Gráfico 1. Mapa de los países que importaron fármacos quimioterápicos de baja calidad



Fuente: Mapa tomado, traducido y adaptado por el equipo editorial de Salud y Fármacos a partir del reporte original: Eccles, P; Milivojevic, A; Sapkota, R. Bad cancer drugs shipped to more than 100 countries around the world. The Bureau of Investigative Journalism (TBIJ). Jun 25, 2025.

Los otros cinco países latinoamericanos implicados (Guatemala, Guyana, Ecuador, Colombia y República Dominicana)

importaron 4.000 o menos unidades de los medicamentos oncológicos señalados según el equipo periodístico TBIJ [1].

Cuadro 1. Fabricantes de los fármacos quimioterapéuticos genéricos incluidos en la investigación [1]

Tipo de medicamento	Marca	Fabricante	Resultados completos (Muestras analizadas)
Ciclofosfamida	Adcyclo	Beta Drugs	Tres analizados, uno falló
Ciclofosfamida	CTX-GLS	GLS Pharma	Cuatro analizados, uno falló
Ciclofosfamida	Cyclophosphamide	Venus Remedies	Ocho analizados, ocho fallaron
Ciclofosfamida	Nuphos	Zee Laboratories	Cuatro analizados, dos fallaron
Cisplatino	Cisplatine Accord	Accord Healthcare	Cuatro analizados, uno falló
Cisplatino	Cytocis	Cytopharma	Uno analizado, uno falló
Doxorrubicina	Adriplus	Bruck Pharma	Uno analizado, uno falló
Doxorrubicina	Adrosal	VHB Medi Sciences*	Ocho analizados, uno falló
Doxorrubicina	Doxoruba	Getwell*	Dos analizados, dos fallaron
Doxorrubicina	Doxobyra	Medyra Pharmaceutical	Tres analizados, dos fallaron
Doxorrubicina	Doxozest	Zee Laboratories	Dos analizados, uno falló
Doxorrubicina	Zuvidox	Zuvus Lifesciences	Cuatro analizados, dos fallaron
Metotrexato	B-TRAX	Health Biotech	Uno analizado, uno falló
Metotrexato	Gintrex	United Biocueticals	Uno analizado, uno falló
Metotrexato	Mytrexate	United Biocueticals	Uno analizado, uno falló
Metotrexato	Mytrexate	Stafford Laboratories	Dos analizados, dos fallaron
Metotrexato	Namanthrex (viales)**	Naman Pharma Drugs	Cinco analizados, cuatro fallaron
Metotrexato	Plastomet	Khandelwal Laboratories	Tres analizados, uno falló
Metotrexato	Trexol	Venus Remedies	Tres analizados, uno falló
Metotrexato	Unitrexate	United Biotech*	Dos analizados, dos fallaron
Metotrexato	Zuvitrex	Zuvus Lifesciences	Tres analizados, uno falló

Fuente: Tomado, traducido y adaptado por el equipo editorial de Salud y Fármacos a partir del reporte original: Eccles, P; Milivojevic, A; Sapkota, R. Bad cancer drugs shipped to more than 100 countries around the world. The Bureau of Investigative Journalism (TBIJ). Jun 25, 2025.

Nota: El cuadro solo incluye las muestras con fecha de caducidad vigente al momento de la prueba.

* El fabricante también fue identificado en la investigación de TBIJ de 2023 sobre asparaginasa de calidad inferior; otro medicamento contra el cáncer. ** Las muestras dieron a los investigadores motivos para sospechar que podrían ser falsificadas.

El informe resalta que la ausencia de controles de calidad rigurosos en algunos países productores, junto con la falta de capacidad técnica y regulatoria en muchos de los países importadores, ha permitido la circulación de medicamentos que no solo no cumplen con el estándar de calidad requerido, sino que pone en riesgo la salud y la vida de quienes los consumen.

Entre los resultados más graves figuran los hallazgos de los análisis de muestras de *ciclofosfamida*, fabricado por la empresa Venus Remedies, pues ninguna de las ocho muestras analizadas superó las pruebas de calidad y seis contenían menos de la mitad del principio activo declarado, incluyendo un caso en el que la muestra solo contenía un cuarto del principio activo registrado en el etiquetado.

Este medicamento, clave en el tratamiento de cánceres como el de mama, leucemias y linfomas, se envió a al menos seis países, siendo Etiopía su principal destino. El Dr. Wondemagegnhu Tigeneh médico oncólogo con más de 20 años de experiencia ha reportado múltiples casos de pacientes que dejaron de responder de forma repentina al tratamiento en Etiopía, o que no presentaron los efectos secundarios típicos, generando sospechas sobre la eficacia de los fármacos.

Fabricantes, como Venus Remedies han rechazado los hallazgos de la investigación argumentando posibles fallos en el almacenamiento o diferencias metodológicas, aunque los investigadores insisten en que sus análisis fueron validados con

estándares científicos y revisados por expertos independientes. Venus Remedies alegó que la metodología utilizada se desviaba de los estándares internacionales y que podía arrojar resultados erróneos.

Venus Remedies declaró al equipo periodístico que los resultados del estudio no eran científicamente plausibles, dados los sistemas de fabricación y controles de calidad validados por ellos. La empresa compartió los resultados de sus propias pruebas que indicaron que eran de buena calidad. La empresa también afirmó no haber recibido quejas ni preocupaciones relacionadas con los lotes en cuestión, y recalcó que la *ciclofosfamida* es un fármaco muy sensible a los cambios de temperatura.

Por otra parte, farmacéuticos del sistema público de Malawi han documentado casos de sobredosis de *metotrexato* con efectos adversos como náuseas y vómitos severos, que han llevado a interrumpir el tratamiento, permitiendo la progresión del cáncer.

Mayra Lieberman, la profesora de la Universidad de Notre Dame y líder de la investigación [2] señaló que, aunque los resultados del estudio no tienen fines regulatorios, los métodos utilizados se basaron en procedimientos oficiales de laboratorio y se validó su precisión. Además, tanto los hallazgos como la metodología fueron revisados por académicos independientes, y en los suplementos de la investigación original se encuentra el detalle gráfico (fotos) así como los resultados de la inspección visual y los análisis por cromatografía realizados.

Los controles sobre la producción, distribución y supervisión de medicamentos esenciales aún son insuficientes para garantizar la seguridad de los pacientes, especialmente en los contextos más vulnerables como son los países de ingresos bajos y medianos.

Pharmaton Complex. Comercialización ilegal de Pharmaton Complex representa riesgo grave para la salud

Portal Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), 4 de julio del 2025.

<https://www.invima.gov.co/sala-de-prensa/comercializacion-ilegal-del-pharmaton-complex-representa-riesgo-grave-para-la-salud>

Comunicado

El Invima advirtió a la ciudadanía sobre la comercialización ilegal del producto Pharmaton Complex, el cual no cuenta con registro sanitario.

Según las verificaciones realizadas por la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Invima, este producto se está promocionando como medicamento, pero no está autorizado, ni ha sido evaluado por la entidad, lo que lo convierte en un producto fraudulento.

“Estos productos sin registro sanitario no garantizan condiciones mínimas de calidad, seguridad ni eficacia. Su consumo puede causar efectos adversos graves como palpitaciones, insomnio, retención de líquidos o daño a órganos vitales como el corazón, riñones o hígado”, señaló el coordinador de Farmacovigilancia del Invima, William Saza Londoño.

La alerta fue generada a partir de una denuncia ciudadana, lo que pone de manifiesto la importancia del control social frente a

Según Chaitanya Kumar Koduri, representante de la Farmacopea de EE UU (organización que establece estándares para medicamentos internacionalmente), “el 70 % de los países no pueden gestionar la calidad de sus propios medicamentos”.

Los resultados del estudio original [1] y la contribución adicional por parte del equipo periodístico [2] que revela el deletéreo impacto sobre la salud global de los más vulnerables en su lucha por el control del cáncer, deben invitar a generar una respuesta mancomunada urgente y contundente para fortalecer los sistemas de control de calidad, mejorar la seguridad de los fármacos oncológicos y garantizar las condiciones óptimas de los agentes quimioterápicos genéricos, en aras de maximizar el beneficio en términos de eficacia y de asequibilidad de estas terapias esenciales e indispensables para la vida de los pacientes con cáncer y sus familias.

Asegurar la calidad a lo largo de toda la cadena de suministro de los fármacos oncológicos genéricos que llegan a hospitales y clínicas para que cumplan con los requisitos estándar favorece la salud de las poblaciones más vulnerables y salvaguarda la vida de millones de pacientes con cáncer en todo el mundo.

Fuente original:

1. Eccles, P; Milivojevic, A; Sapkota, R. Bad cancer drugs shipped to more than 100 countries around the world. The Bureau of Investigative Journalism (TBIJ). Jun 25, 2025. <https://www.thebureauinvestigates.com/stories/2025-06-25/bad-cancer-drugs-shipped-to-more-than-100-countries-around-the-world>
2. Wilfinger, M; Doohan, J; Okorigwe, E; Ashenef, A; Lieberman, M et al. Substandard anticancer medications in clinical care settings and private pharmacies in sub-Saharan Africa: a systematic pharmaceutical investigation. The Lancet Global Health, Volume 13, Issue 7, e1250 - e1257. [https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(25\)00138-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(25)00138-X/fulltext)

productos irregulares en el mercado.

El Invima hace un llamado a la comunidad para abstenerse de adquirir este producto y reportar cualquier caso de comercialización a través del enlace de consultas de registros sanitarios: <http://consultaregistro.invima.gov.co>, o en caso de haber presentado reacciones adversas, informarlo a través del portal de farmacovigilancia: <https://vigiflow-eforms.who-umc.org/co/medicamentos>.

Recomendaciones para la ciudadanía:

- No adquiera ni consuma Pharmaton Complex ni ningún producto sin registro sanitario.
- Verifique siempre el número de registro sanitario en el sitio oficial del Invima: <http://consultaregistro.invima.gov.co>
- Si está consumiendo este producto suspenda su uso inmediatamente, informe a las autoridades de salud territorial o al correo electrónico: invimafv@invima.gov.co y reporte cualquier efecto adverso en: <https://vigiflow-eforms.who-umc.org/co/medicamentos>

Suplementos herbales. **Estimación de la exposición de los adultos estadounidenses a 6 productos botánicos potencialmente hepatotóxicos** (*Estimated Exposure to 6 Potentially Hepatotoxic Botanicals in US Adults*)

A Linkhitsu, V Chen, R Fontana.

JAMA Netw Open 2024;7;(8):e2425822. Doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.25822

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (3)

Tags: toxicidad hepática por consumo de suplementos herbales, falla hepática por consumo de suplementos naturales, riesgo de daño hepático relacionado con consumo de cúrcuma ashwagandha, seguridad de productos naturales y lesiones hepáticas

Puntos clave

Pregunta. ¿Qué porcentaje de adultos estadounidenses consumen al menos 1 de 6 productos botánicos potencialmente hepatotóxicos?

Resultados. Este estudio analizó una muestra nacional de 9.685 adultos estadounidenses, el 4,7 % reportaron exposición a seis productos botánicos potencialmente hepatotóxicos. La cúrcuma fue la más frecuentemente reportada, seguida por el té verde, la ashwagandha, la garcinia cambogia, el arroz de levadura roja y los productos de cimicífuga negra (*black cohosh*). Los usuarios de productos botánicos eran significativamente mayores, con mayor nivel educativo y mayor probabilidad de padecer artritis en comparación con quienes no los usaban.

Resumen

Los suplementos dietéticos y herbales (HDS por su sigla en inglés) representan una proporción creciente de casos de hepatotoxicidad por fármacos. La cúrcuma o curcumina, el extracto de té verde, la garcinia cambogia, la cimicífuga negra, el arroz de levadura roja y la ashwagandha son los productos botánicos hepatotóxicos más frecuentemente reportados, pero se desconoce su prevalencia y las razones de su uso en la población general.

Objetivo. Evaluar la prevalencia y las características clínicas de consumidores adultos de seis productos botánicos potencialmente hepatotóxicos.

Diseño, entorno y participantes. Este estudio analizó datos representativos de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (National Health and Nutrition Examination Survey o NHANES), una encuesta transversal representativa a nivel nacional de la población general estadounidense.

Se analizaron datos sobre la exposición a medicamentos de venta con receta y a HDS en los últimos 30 días, y se utilizaron datos del censo de EE UU de 2020 para las estimaciones de población. Los datos se analizaron del 1 de julio de 2023 al 1 de febrero de 2024.

Exposición. Adultos participantes de la NHANES inscritos entre enero de 2017 y marzo de 2020.

Resultados y mediciones principales. Se compararon las características basales ponderadas de los usuarios de HDS y de seis productos botánicos potencialmente hepatotóxicos con las de los no usuarios de HDS. Se realizó un análisis multivariado para identificar los factores asociados con el uso de HDS o el uso de riesgo de productos botánicos.

Resultados. Entre los 9.685 adultos inscritos en esta cohorte de NHANES la edad promedio fue de 47,5 (0,5) años y el 51,8% (IC del 95%, 50,2%-53,4%) fueron mujeres. La prevalencia general del uso de productos HDS fue del 57,6% (IC del 95%, 55,9%-59,4%), mientras que la prevalencia del uso de los 6 productos botánicos de interés fue del 4,7% (IC del 95%, 3,9%-5,7%).

Los productos botánicos que contienen cúrcuma fueron los más utilizados (n = 236), seguidos de los productos que contienen té verde (n = 92), ashwagandha (n = 28), garcinia cambogia (n = 20), arroz de levadura roja (n = 20) y cimicífuga negra (n = 19). Los consumidores de estos seis productos botánicos eran significativamente mayores (odds ratio ajustado [AOR] 2,36 [IC del 95%, 1,06-5,25]; $P = ,04$ para 40-59 años de edad y AOR 3,96 [IC del 95 %, 1,93-8,11]; $P = ,001$ para ≥ 60 años de edad) y tenían un nivel educativo más alto (AOR, 4,78 [IC del 95 %, 2,62-8,75]; $P < ,001$), era más probable que tuvieran artritis (AOR, 2,27 [IC del 95 %, 1,62-3,29]; $P < ,001$) en comparación con los que no usaban HDS.

Se estima que 15,584.599 (IC del 95%, 13,047.571-18,648.801) adultos estadounidenses consumieron al menos uno de los seis productos botánicos en los últimos 30 días, cifra similar a la de pacientes a los que se les recetaron fármacos potencialmente hepatotóxicos como *simvastatina* (14,036.024 [IC del 95%, 11,202.460-17,594.452]) y antiinflamatorios no esteroideos (14,793.837 [IC del 95 %, 13,014.623-16,671.897]).

El motivo más común para consumir cúrcuma y té verde fue mejorar o mantener la salud.

Conclusiones y relevancia. En este estudio se estimó que 15,6 millones de adultos estadounidenses consumieron al menos un producto botánico con riesgo de provocar daño hepático en los últimos 30 días, cifra comparable a la de quienes consumieron antiinflamatorios no esteroideos y un frecuente hipolipemiente de venta bajo prescripción.

Dada la falta de supervisión regulatoria sobre la fabricación y el análisis de productos botánicos, los profesionales sanitarios deben estar al tanto de los posibles efectos adversos derivados del consumo de estos productos, en gran medida no regulados.

Comentario de Salud y Fármacos

La falta de controles previos a la comercialización, la percepción culturalmente difundida de que lo natural es inofensivo y el uso de suplementos sin supervisión médica debe ser motivo de alarma, y debería resultar en intervenciones de salud pública que alerten sobre el riesgo de hepatotoxicidad y disminuyan la exposición.

Villalobos [1] comenta el caso de Robert Grafton de Nueva Jersey, un radiólogo retirado de 54 años quien, tras consumir regularmente productos con cúrcuma, ashwagandha y otros

compuestos, desarrolló una insuficiencia hepática que requirió hospitalización.

Villalobos [1] también menciona que los casos de fallo hepático vinculados a suplementos se multiplicaron por ocho entre 1995 y 2020, mientras que aproximadamente el 20% de las toxicidades hepáticas en adultos estadounidenses se asocian a los seis productos herbales o dietéticos evaluados por Linkhitsu et al.

La FDA no evalúa la seguridad ni la eficacia de los suplementos antes de su venta, interviene cuando se detecta un riesgo concreto. Esta situación sumada a la creencia de que “lo natural es seguro”, ha favorecido un consumo indiscriminado: cerca del

75% de los adultos afirman usar suplementos herbales, muchos sin consultar al médico [1].

Se resalta que dosis elevadas o la combinación de múltiples suplementos pueden saturar la capacidad del hígado para metabolizarlos, generando daños graves por lo que es prudente considerar el asesoramiento profesional previo a su consumo, especialmente en personas que además consumen medicamentos.

Referencia:

1. Villalobos, A. El consumo de suplementos herbales dispara los casos de daño hepático en Estados Unidos. Infobae, mayo 27, 2025. <https://www.infobae.com/estados-unidos/2025/05/28/el-consumo-de-suplementos-herbales-dispara-los-casos-de-dano-hepatico-en-estados-unidos/>

Suplementos dietarios. **Productos fraudulentos Sugar Control y Meta Fit podrían afectar órganos vitales y provocar efectos adversos severos**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA)

Portal web INVIMA, 31 de julio del 2025

<https://www.invima.gov.co/sala-de-prensa/productos-fraudulentos-sugar-control-y-meta-fit-podrian-afectar-organos-vitales-y>

Comunicado

El Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – Invima, alerta a la ciudadanía sobre la comercialización ilegal de los productos Sugar Control y Meta Fit, que se están promocionando como suplementos dietarios sin contar con el respectivo registro sanitario. La venta de estos productos en Colombia es ilegal y representa un riesgo inminente para la salud de quienes los consumen.

Tras denuncias ciudadanas y procesos de verificación, el Invima confirmó que Sugar Control y Meta Fit no están amparados por registro sanitario alguno y, por tanto, no garantizan condiciones mínimas de calidad, seguridad y eficacia. Adicionalmente, presentan un etiquetado fraudulento y hacen uso de publicidad engañosa.

“Estos productos no cuentan con controles sobre su composición o trazabilidad, lo cual puede generar efectos adversos graves, desde trastornos cardiovascular hasta daños en órganos vitales”, explicó William Saza, coordinador de Farmacovigilancia del Invima, en relación con los riesgos asociados al consumo de los productos fraudulentos.

Entre los efectos adversos asociados se encuentran la elevación de la presión sanguínea, palpitaciones y posibles trastornos cardíacos, así como síntomas neurológicos como nerviosismo, ansiedad, temblores, insomnio y pesadillas. Además, su uso puede ocasionar retención de líquidos, edemas y daños potenciales en órganos vitales como el corazón, los riñones y el hígado.

Recomendaciones para la comunidad

- 1.No adquiera, ni consuma los productos Sugar Control y Meta Fit.
- 2.Verifique siempre el registro sanitario de cualquier suplemento dietario en: <http://consultaregistro.invima.gov.co>
- 3.Si ya ha adquirido o consumido estos productos:
 - Suspenda su uso de inmediato.
 - Informe a las autoridades sanitarias sobre el lugar de venta.
 - Reporte eventos adversos o escriba a invimafv@invima.gov.co

Indicaciones para profesionales de la salud

- Indicar a los pacientes la suspensión inmediata del consumo de estos productos.
- Informar sobre los riesgos asociados.
- Reportar al Invima cualquier caso conocido de adquisición o consumo, incluyendo datos sobre el canal de comercialización.
- Realizar búsqueda activa de reacciones adversas desde los programas institucionales de Farmacovigilancia.

Para establecimientos y autoridades sanitarias

- Abstenerse de distribuir o comercializar estos productos.
- Realizar actividades de inspección, vigilancia y control en puntos de venta físicos y digitales.
- Informar al Invima si se detecta presencia de los productos mencionados.
- Difundir esta alerta a EPS, IPS y demás actores del sistema de salud.

Enlaces a otros Boletines de Farmacovigilancia en español

Con el propósito de fortalecer el acceso a información actualizada y fomentar la articulación entre redes de farmacovigilancia de habla hispana, nos complace anunciar la creación de esta nueva sección en nuestro boletín dedicada exclusivamente a la recopilación de enlaces directos a otros boletines de farmacovigilancia en español.

A través de esta iniciativa buscamos facilitar el intercambio de experiencias y alertas de seguridad relevantes para nuestros contextos, promover el acceso equitativo a contenidos técnicos de calidad que propendan por la protección de la salud, la

disminución de los riesgos relacionados con el consumo de fármacos y el uso adecuado de medicamentos.

También pretendemos fortalecer una cultura regional de vigilancia y uso seguro de medicamentos en América Latina, El Caribe y países hispanoparlantes. Esperamos que este espacio permita consultar de forma ágil y centralizada las publicaciones periódicas emitidas por agencias reguladoras, centros nacionales de farmacovigilancia, instituciones académicas y organismos multilaterales.

La nueva sección estará disponible a partir de esta edición.

Les invitamos a explorarla y compartirla entre sus redes profesionales.

Chile. Boletines de Farmacovigilancia

Agencia Nacional de Medicamentos (ANAMED)

<https://www.ispch.gob.cl/anamed/farmacovigilancia/boletines/>

Los boletines son emitidos por el Subdepartamento Farmacovigilancia de la Agencia Nacional de Medicamentos (ANAMED) Instituto de Salud Pública. En ellos se aborda tópicos como: estadísticas nacionales de sospechas de RAM, métodos y resultados de farmacovigilancia en ámbitos o programas específicos, información de seguridad de medicamentos, medidas regulatorias adoptadas, alertas internacionales y análisis de casos clínicos de interés.

Los boletines de Farmacovigilancia están destinados a todos los profesionales del área de salud, en especial a todos quienes contribuyen al Programa Nacional de Farmacovigilancia con sus constantes notificaciones de sospechas de RAM y ESAVI.

Costa Rica. Informes Periódicos de Seguridad. Nro. 1

Ministerio de Salud, Gobierno de Costa Rica

<https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/biblioteca-de-archivos-left/documentos-ministerio-de-salud/material-informativo/material-publicado/boletines/boletines-farmacovigilancia/9198-informes-periodicos-de-seguridad-consideraciones-para-su-adecuada-presentacion-ante-el-centro-nacional-de-farmacovigilancia-cnfv/file>

Este boletín técnico del Centro Nacional de Farmacovigilancia de Costa Rica ofrece una guía clara y actualizada sobre los Informes Periódicos de Seguridad (IPS), destacando su importancia en la evaluación continua del perfil beneficio-riesgo de los medicamentos.

Se explican los criterios para determinar qué productos deben presentar IPS, la frecuencia según la fecha de primera autorización internacional (IBD), los plazos y requisitos formales de presentación, así como los canales oficiales habilitados.

Este recurso está dirigido principalmente a los titulares de registro sanitario y busca fortalecer el cumplimiento normativo y la vigilancia post comercialización en el país

España. Boletín sobre Seguridad de Medicamentos de Uso Humano

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)

<https://www.aemps.gob.es/informa/boletin-sobre-seguridad-de-medicamentos-de-uso-humano-abril-de-2025/>

El Boletín sobre Seguridad de Medicamentos de Uso Humano del mes de abril, publicado por la AEMPS incluye la nueva información de seguridad basada en la evaluación de los datos de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano comercializados en España, así como otras publicaciones de la página web de la Agencia.

La AEMPS recuerda a los profesionales sanitarios la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas, ya que estas ayudan a la actualización de la información de seguridad de los medicamentos, y, por lo tanto, a minimizar sus riesgos.

La comunicación de dichas sospechas se puede hacer a través del Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente o del formulario electrónico disponible en <https://www.notificaram.es/>

Paraguay. Boletín de Farmacovigilancia Nro. 2

Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria (DINAVISA)

<https://dinavisa.gov.py/wp-content/uploads/2025/05/Boletin-2.pdf>

En esta segunda edición del Boletín de Farmacovigilancia de Paraguay (mayo 2025) se destacan los avances nacionales e internacionales en la vigilancia de la seguridad de los medicamentos.

El Boletín incluye un resumen de los talleres de capacitación realizados a nivel nacional, la participación de DINAVISA en eventos clave de la OMS y la ICDRA, y su reciente designación como coordinador de la Red de Puntos Focales de Farmacovigilancia de las Américas.

Además, se anuncian nuevas disposiciones regulatorias y el Manual de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia, junto con datos estadísticos de notificaciones de RAM en el país.

Por último, el Boletín presenta notas informativas sobre seguridad relacionadas con medicamentos específicos como *dasatinib*, *metamizol*, *atorvastatina* y el uso off-label, reforzando el compromiso institucional con la protección de la salud pública.

Perú. Boletín de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID)

<https://repositorio-digemid.minsa.gob.pe/handle/123456789/438>

El Repositorio Institucional DIGEMID es una plataforma en línea que ofrece acceso abierto a la producción científica y técnica de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas que incluye además de los Boletines de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia informes técnicos, estudios, guías y manuales.

El último Boletín disponible de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia presenta las actividades recientes realizadas por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), incluyendo capacitaciones dirigidas a profesionales de la salud, reportes de eventos adversos, avances en el monitoreo de la seguridad de medicamentos y dispositivos médicos, así como alertas sanitarias vigentes.

El boletín reafirma el compromiso del Perú con la vigilancia continua de la seguridad de los productos sanitarios, promoviendo el uso racional y seguro en beneficio de la salud pública.

<https://api-repositorio-digemid.minsa.gob.pe/server/api/core/bitstreams/c6f32e9a-4821-4af8-8f9d-2fd69156da1d/content>

Uruguay. **Boletín Farmacológico Vol 16(2)**

Unidad Académica de Farmacología y Terapéutica

<https://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/index.php/boletines/bolet/2025>

En esta edición el boletín aborda una diversidad de temas clave para la práctica farmacológica y la seguridad del paciente, iniciando con una reflexión crítica en el editorial "*El riesgo de los medicamentos como tabú*" que invita a repensar la forma en que se comunica y gestiona el riesgo terapéutico.

Se presentan artículos sobre novedades terapéuticas como el anticonceptivo *estetrol* y el ácido *bempedoico*, analizado en el contexto de su verdadero aporte clínico. También se incluyen revisiones sobre el uso racional de *piperacilina-tazobactam* y los mecanismos del daño hepático inducido por medicamentos.

Complementa esta edición un acercamiento introductorio a la cronofarmacología y un editorial especial que, desde la perspectiva de Edgar Morin, propone entender la farmacología clínica como una disciplina compleja, integrada y en constante evolución.