

Boletín Fármacos: *Farmacovigilancia*

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



Volumen 24, número 1, enero 2021



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

Editores

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

Asesores en Farmacología

Rogelio A. Fernández Argüelles, México
Mariano Madurga, España

Asesor de Farmacia

Emilio Pol Yanguas

Asesor en Prescripción y Utilización

Juan Gervás, España

Corresponsales

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

Webmaster

People Walking

Equipo de Traductores

Núria Homedes, EE UU
Enrique Muñoz Soler, España

Antonio Ugalde, EE.UU.

María Cristina Latorre, Colombia
Andrea Carolina Reyes Rojas, Colombia

Editores Asociados

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

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

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

Índice

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2021; 24 (1)

Investigaciones

⌘ Advertencias de seguridad de los medicamentos: La necesidad de una coordinación internacional Therapeutics Letter # 128, diciembre 2020	1
⌘ Interacciones medicamentosas importantes de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina Worst Pills Best Pills Newsletter, enero de 2021	3
⌘ Interacciones medicamentosas importantes con el bloqueante de los canales de calcio Diltiazem Worst Pills Best Pills Newsletter, diciembre de 2020	5
Citalopram + omeprazol: muerte cardíaca súbita Rev Prescrire, 2020;40 (442): 591.	7
Asociación entre el uso de benzodiazepinas con o sin opioides y la mortalidad por todas las causas 1999-2015 Xy KY, Hartz SM, Borodovsky JT et al	8
⌘ Terapia masculina con testosterona: más evidencia de riesgo de coágulos Worst Pills Best Pills Newsletter, septiembre 2020	9
⌘ La FDA advierte contra el uso de AINEs a partir de la 20 semana de embarazo Worst Pills Best Pills Newsletter, 16 de noviembre de 2020	10
Factores de riesgo asociados a posibles eventos adversos cardiovasculares y cerebrovasculares en ancianos que acuden a clínicas de segundo nivel de atención Oliveira, Henrique Souza Barros de et al ..	12
⌘ Compatibilidad de los fármacos administrados en «Y» en las unidades de cuidados intensivos: revisión sistemática Castells Lao G, Rodríguez Reyes M, Roura Turet J et al	12
⌘ Síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda en pacientes tratados con inhibidores de PARP: un metaanálisis de seguridad de ensayos controlados aleatorios y un estudio retrospectivo de la base de datos de farmacovigilancia de la OMS. Morice PM, Leary A, Dolladille C, et al.	13
Las fluoroquinolonas y la enfermedad aortica Salud y Fármacos, 31 de enero de 2021	14
Investigación de evento adversos en pacientes tratados con finasterida: suicidios y problemas psicológicos Nguyen DD, Marchese M, Cone EB et al	15
Encuentran cinco medicamentos no aprobados en los suplementos para la mejora cognitiva Cohen PA, Avula B, Hong Wang Y, Zakharevich I, Khan I	15

Solicitudes y retiros del mercado

Acetato de ulipristal. El PRAC recomienda revocar la autorización de comercialización de Esmya® (acetato de ulipristal 5 mg comprimidos) debido al riesgo de daño hepático grave	16
--	----

Solicitudes y cambios al etiquetado /ficha técnica	
Dimetilfumarato (Tecfidera®): nuevas recomendaciones para prevenir el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)	16
⌘Dolutegravir y riesgo de defectos del tubo neural: actualización de la información sobre su uso durante el embarazo	16
Erenumab ¿Nueva preocupación de seguridad de un fármaco para la migraña?	17
Reacciones Adversas	
Diabetes mellitus asociada al uso crónico de antipsicóticos atípicos	18
Trastornos electrolíticos inducidos por fármacos y sustancias tóxicas	19
⌘Fingolimod (▼Gilenya): nuevas recomendaciones para prevenir el riesgo de daño hepático	19
Fluoroquinolonas de uso sistémico o inhalado: riesgo de insuficiencia valvular y regurgitación cardíaca	19
Moxifloxacino. Alerta a profesionales de la salud sobre los riesgos asociados con el uso intraocular de moxifloxacino empleando medicamentos del mercado no aprobados para esa vía de administración.	19
Precauciones	
Inhibidores de la bomba de protones y diabetes	20
Mayor riesgo de eventos adversos por consumo de trimetropin-sulfametoxazol entre pacientes con lupus	20
⌘La FDA advierte a los consumidores que eviten ciertos productos para mejorar el desempeño masculino y bajar de peso que se venden en Amazon, eBay y otros minoristas debido a ingredientes farmacéuticos ocultos y potencialmente peligrosos	21
Otros temas de farmacovigilancia	
⌘La OMS recomienda no utilizar remdesivir en pacientes con COVID-19	22
⌘Riesgo de resultados falsos con la prueba Curative SARS-Cov-2 para covid-19: comunicación de seguridad de la FDA	23
⌘Declaración conjunta OMS-ICMRA sobre la necesidad de contar con una armonización normativa mundial mejorada en lo concerniente a medicamentos y vacunas contra la COVID-19	23
¿Cómo dar seguimiento a las vacunas COVID-19?	24
⌘Durante 60 años, el subregistro ha afectado al sistema de la FDA para rastrear los efectos secundarios de los medicamentos	25
⌘Consecuencias de identificar eventos adversos graves para los pacientes, investigadores, clínicos y la industria (1997-2019)	26
Cómo la sociedad civil puede contribuir a combatir la resistencia a los antimicrobianos	27
La evolución de los servicios de farmacia clínica y de farmacovigilancia en los hospitales centinela del sur de Brasil	28
España. Plan de Vigilancia de la Seguridad de las vacunas frente a la COVID-19	28
¿Cómo es la farmacovigilancia de las vacunas COVID-19 en España?	28

Investigaciones

⌘ Advertencias de seguridad de los medicamentos: La necesidad de una coordinación internacional

Therapeutics Letter # 128, diciembre 2020

<https://www.ti.ubc.ca/es/2020/12/21/128-advertencias-de-seguridad-de-los-medicamentos-la-necesidad-de-una-coordinacion-internacional/>

Vanessa Young de Oakville, Ontario, murió repentinamente el 19 de marzo de 2000 a la edad de 15 años. Estaba en tratamiento con cisaprida, un fármaco prescrito para “facilitar el vaciado gástrico”, del que la FDA de EE UU ya había advertido a los médicos de su país, dos meses antes, sobre su relación con alteraciones fatales del ritmo cardíaco. *Health Canada* retrasó la publicación de su alerta, que se emitió después de que Vanessa sufriera una parada cardíaca en su casa [1]. Su padre, Terence Young, llegó a ser parlamentario del partido conservador por Oakville, Ontario, y luchó incansablemente por una mejora en la seguridad de los medicamentos. En diciembre de 2019, entró en vigor la ley llamada “*Para proteger a los canadienses de fármacos inseguros*”. La “*Ley Vanessa*” exige que los hospitales notifiquen a *Health Canada* las reacciones adversas graves a los medicamentos y dispositivos médicos [2].

Dado que los indicios de efectos adversos graves normalmente surgen años después de la aprobación de los medicamentos, las agencias reguladoras emiten recomendaciones de seguridad de fármacos con la intención de actualizar a los prescriptores y pacientes. ¿Qué grado de coherencia tienen estas advertencias alrededor del mundo?

Therapeutics Initiative participó en un equipo internacional que evaluó las alertas de seguridad sobre medicamentos publicadas durante 2007-2016 por *Health Canada* (HC), la agencia británica de regulación de productos sanitarios (MHRA), la agencia europea del medicamento (EMA), la agencia australiana de productos sanitarios (TGA) y la agencia estadounidense (FDA). Se observó que **las alertas emitidas difieren significativamente en frecuencia, enfoque y contenido** [3,4], reflejando diferencias en legislación, capacidades de las agencias y transparencia. La redacción de las alertas de seguridad también refleja el grado en el que se involucra la industria farmacéutica [5]. Los prescriptores y pacientes de un país pueden recibir las alertas con mayor antelación que sus homólogos de otros sitios.

El enfoque de Health Canada

Health Canada (HC) regula las fichas técnicas de los productos en las que se muestran las indicaciones y contraindicaciones, advertencias, precauciones, reacciones adversas e interacciones potenciales con medicamentos. Se localizan fácilmente a través de una sencilla búsqueda en línea o a través de la base de datos de medicamentos de *Health Canada* [6]. La elaboración de la ficha técnica es parte del proceso de aprobación del medicamento. Las fichas técnicas a veces facilitan datos sobre los daños que producen los medicamentos, que no se publican de otra forma. Las tablas que resumen los eventos adversos observados en los ensayos clínicos pueden llegar a ser más informativas y de más fácil acceso que en el caso de los artículos de las revistas médicas.

Cuando se detecta una nueva señal de un efecto adverso grave, HC a menudo distribuye una alerta de seguridad y una actualización de la ficha técnica simultáneamente. Las alertas se publican en la página web de HC y, además, se envían a los médicos de forma individualizada como una “comunicación

directa a los profesionales de la salud”. Un ejemplo reciente de ello es la actualización con fecha 30/10/2020 que realizó HC sobre la seguridad de benzodiazepinas y “fármacos Z” [7]. Esta alerta pone énfasis en que el uso de estos fármacos en asociación con opioides puede aumentar el riesgo de un “uso problemático e irregular, síntomas graves de retirada, caídas y fracturas, y muerte accidental”.

La experiencia internacional sobre alertas de seguridad de medicamentos

El análisis de 1441 alertas de las agencias reguladoras sobre seguridad de medicamentos publicadas durante un período de 10 años (que afectan a 680 problemas de seguridad de medicamentos), indicó que **sólo el 10%** fueron publicadas por todas las agencias reguladoras de los lugares donde el fármaco estaba autorizado [8]. *Health Canada* publicó alertas solamente para la mitad de los problemas de seguridad de medicamentos identificados por las agencias reguladoras de Gran Bretaña, Australia y Estados Unidos. Los siguientes ejemplos muestran en qué medida varía la prontitud y firmeza de las alertas de seguridad.

Alteraciones del ritmo cardíaco

Las alertas de las agencias reguladoras sobre los daños graves pueden salvar vidas. Durante 2010-2016, las agencias de Canadá, Australia, Gran Bretaña y Estados Unidos publicaron 164 alertas de seguridad sobre daños cardíacos, de las cuales el 59% se refieren a alteraciones del ritmo cardíaco. **De los 61 fármacos afectados, solamente 9 de ellos fueron objeto de alertas en los cuatro países** [9]. Se publicaron 7 alertas sobre citalopram y escitalopram durante 2011-2012. Las cuatro agencias reguladoras ofrecieron información parecida sobre la prolongación del intervalo QT y desaconsejaron el uso de altas dosis. Solo la FDA y *Health Canada* mencionaron el riesgo de muerte. También fue diferente el consejo sobre la monitorización cardíaca. La MHRA aconsejaba realizar electrocardiogramas (ECG) solamente en pacientes con enfermedad cardíaca antes de iniciar el tratamiento y en pacientes con síntomas cardiovasculares. Otras agencias reguladoras aconsejaban una realización de ECG más frecuentemente en pacientes en riesgo de prolongación del intervalo QT, sin especificar con qué frecuencia.

Anticoagulantes orales de acción directa (ACOD)

En Australia, el dabigatrán se aprobó después que en EE UU y Canadá, pero en 2010 fue el primer país que alertó sobre el riesgo de hemorragia. La FDA y *Health Canada* autorizaron el dabigatrán en 2008, pero la alerta de seguridad de la FDA sobre el riesgo de hemorragia no se emitió hasta 2013 y la de *Health Canada* hasta comienzos de 2015. A fecha de hoy, la agencia australiana TGA es el único regulador que ha emitido una alerta de seguridad sobre el riesgo de sangrado con rivaroxabán [10].

Se han registrado muchas declaraciones espontáneas de reacciones adversas de los ACOD a través del sistema de notificación de reacciones adversas de la FDA. Este grupo de medicamentos es un buen ejemplo sobre cómo difieren los enfoques de las distintas agencias reguladoras de Canadá, Gran

Bretaña, Australia y Estados Unidos [3]. Entre 2007 y 2016, emitieron 19 alertas sobre el riesgo de sangrado con dabigatrán, apixabán y rivaroxabán, incluyendo tres alertas sobre interacciones entre dabigatrán y fármacos antiarrítmicos. De las 19 alertas, *Health Canada* emitió dos, la MHRA ocho, la TGA cinco y la FDA cuatro. Es posible que una valoración poco coherente de los diferentes ACODs haya llevado a concepciones erróneas sobre la seguridad relativa de un fármaco u otro dentro del mismo grupo [3].

Quinolonas

Entre 2007 y 2016, las agencias reguladoras emitieron 9 alertas de seguridad sobre esta clase de antibióticos: Canadá (4), Australia (1) y Estados Unidos (4). Ocho de ellas se dirigieron a determinadas fluoroquinolonas concretas, en relación con la alteración de la glucemia y problemas hepáticos (levofloxacin), hepatotoxicidad y reacciones cutáneas graves (moxifloxacin) y empeoramiento de los síntomas de la miastenia gravis (moxifloxacin, ciprofloxacino y levofloxacin). Las alertas referidas a todo el grupo describieron problemas como la rotura del tendón, desprendimiento de retina, aneurisma aórtico, neuropatía periférica, empeoramiento de los síntomas de la miastenia y alteración de la glucemia.

¿Son importantes o relevantes las alertas sobre fármacos?

En 1998, *Therapeutics Initiative* concluía que el levofloxacin no era superior a otros antibióticos en sus indicaciones autorizadas [11], y que gatifloxacin y moxifloxacin “no ofrecen ventajas terapéuticas respecto a otros antibióticos para la mayor parte de infecciones comunitarias” [12]. No encontramos ninguna evidencia a favor de levofloxacin o moxifloxacin en sinusitis bacteriana, neumonía extrahospitalaria o exacerbación aguda de la bronquitis crónica [13-17].

En 2008, la TGA de Australia advirtió que el uso de fluoroquinolonas se asociaba con problemas relacionados con el tendón y Gran Bretaña advertía que el moxifloxacin puede ocasionar problemas hepáticos de riesgo vital.

Los médicos canadienses no recibieron alertas sobre el daño hepático hasta 2010. Tras una revisión sobre las reacciones adversas realizadas por el Comité Europeo de Farmacovigilancia (PRAC) en 2018, este organismo recomendó que las fluoroquinolonas se prescribieran sólo como último recurso para la cistitis aguda, exacerbaciones agudas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sinusitis bacteriana aguda y otitis media aguda [18]. En una alerta del 29 de Octubre de 2020, la EMA advierte sobre la asociación entre un uso reciente de fluoroquinolonas y la aparición de regurgitación aórtica y mitral [19]. Todavía seguimos prescribiendo demasiadas fluoroquinolonas.

La coordinación global en la respuesta internacional al COVID-19 muestra el potencial de coordinación de la respuesta a emergencias sanitarias. Al igual que los virus, las alertas de seguridad de los medicamentos traspasan fronteras. Un sistema de alertas pan-jurisdiccional coherente y coordinado dirigido a prescriptores y ciudadanos podría ser más eficaz que los sistemas actuales.

Conclusiones

- Un mejor conocimiento de las alertas de seguridad emitidas por el propio u otros países podría ayudar a prescriptores y pacientes a buscar los fármacos disponibles más seguros.

- Cuando las alertas de seguridad difieren, los médicos y ciudadanos necesitan saber por qué. Las agencias reguladoras deberían facilitar los fundamentos y el contexto internacional en el que se basan las alertas de seguridad de los nuevos medicamentos.

Estos sitios facilitan alertas de seguridad de medicamentos en sus respectivas jurisdicciones:

- Canadá: Health Canada – Advisories, Warnings and Recalls <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/advisories-warnings-recalls.html>
- EEUU: FDA – Recalls, Market Withdrawals and Safety Alerts <https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts>
- Gran Bretaña: MHRA – Drug Safety Update <https://www.gov.uk/drug-safety-update>
- Australia: TGA – Safety Alerts <https://www.tga.gov.au/safety-alerts>

Referencias

1. Young TH. *Death by Prescription: A Father Takes on His Daughter's Killer—the Multi-Billion-Dollar Pharmaceutical Industry*. Key Porter Books 2009. ISBN: 978-1-55263-825-5
2. Canadian Patient Safety Institute. *What the public needs to know about Vanessa's Law*. Patients for Patient Safety Canada. <https://www.patientsafetyinstitute.ca/en/toolsResources/Vanessas-Law/Pages/Public-Vanessas-Law.aspx>
3. Perry LT, Bhasale A, Fabbri A, et al. *A descriptive analysis of medicines safety advisories issued by national medicines regulators in Australia, Canada, the United Kingdom and the United States – 2007 to 2016*. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2020; 29(9):1054-1063. <https://doi.org/10.1002/pds.5072>
4. Bhasale A, Mintzes B, Sarpatwari A. *Communicating emerging risks of SGLT2 inhibitors – timeliness and transparency of medicine regulators*. *BMJ* 2020; 369:m1107 <https://doi.org/10.1136/bmj.m1107>
5. Bhasale AL, Sarpatwari A, De Bruin ML, et al. *Postmarket safety communication for protection of public health: A comparison of regulatory policy in Australia, Canada, the European Union, and the United States*. *Clin Pharmacol Ther* 2020 Aug 7. <https://doi.org/10.1002/cpt.2010>
6. Health Canada. *Drug Product Database: Access the database*. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-product-database.html>
7. Health Canada. *Updates to safety labelling for benzodiazepines and benzodiazepine-like drugs*. Oct. 30, 2020. <https://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2020/74223a-eng.php>
8. Perry LT, Bhasale A, Fabbri A, et al. *Comparative analysis of medicines safety advisories released by Australia, Canada, the United States, and the United Kingdom*. *JAMA Intern Med*. 2019; 179(7):982-984. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.0294>
9. Hooimeyer A, Bhasale A, Perry L, et al. *Regulatory post-market drug safety advisories on cardiac harm: A comparison of four national regulatory agencies*. *Pharmacol. res. perspect.* 2020; 8(6):e00680. <https://doi.org/10.1002/prp2.680>
10. Australian Government, Department of Health, Therapeutic Goods Administration. *Apixaban (Eliquis), dabigatran (Pradaxa) and rivaroxaban (Xarelto): Information for health professionals*. Safety advisory – risk factors for bleeding 24 September 2013. <https://www.tga.gov.au/alert/apixaban-eliquis-dabigatran-pradaxa-and-rivaroxaban-xarelto-information-health-professionals>
11. Therapeutics Initiative. *New drugs IV*. Therapeutics Letter issue 26, September/October 1998. <https://ti.ubc.ca/letter26>
12. Therapeutics Initiative. *New drugs VII*. Therapeutics Letter issue 44, February/March/April/May 2002. <https://ti.ubc.ca/letter44>
13. Therapeutics Initiative. *Drug assessments: Levofloxacin for acute bacterial sinusitis*. 2008

- Oct. <https://www.ti.ubc.ca/2008/10/17/levofloxacin-acute-bacterial-sinusitis/>
14. Therapeutics Initiative. *Drug assessments: Levofloxacin for community acquired pneumonia*. 2008
Nov. <https://www.ti.ubc.ca/2008/11/12/levofloxacin-community-acquired-pneumonia>
15. Therapeutics Initiative. *Drug assessments: Moxifloxacin for community acquired pneumonia*. 2008
Nov. <https://www.ti.ubc.ca/2008/11/12/moxifloxacin-community-acquired-pneumonia>
16. Therapeutics Initiative. *Drug assessments: Levofloxacin for acute exacerbations of chronic bronchitis*. 2008
Nov. <https://www.ti.ubc.ca/2008/11/12/levofloxacin-acute-exacerbations-chronic-bronchitis>
17. Therapeutics Initiative. *Drug assessments: Moxifloxacin for acute exacerbations of chronic bronchitis*. 2008
- Nov. <https://www.ti.ubc.ca/2008/11/12/moxifloxacin-acute-exacerbations-chronic-bronchitis>
18. European Medicines Agency. *Fluoroquinolone and quinolone antibiotics: PRAC recommends restrictions on use*. 5 October 2018; EMA/668915/2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/fluoroquinolone-quinolone-antibiotics-prac-recommends-restrictions-use_en.pdf
19. European Medicines Agency. *Systemic and inhaled fluoroquinolones: risk of heart valve regurgitation/incompetence*. Direct Healthcare Professional Communication. 2020
Oct. https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/systemic-inhaled-fluoroquinolones-risk-heart-valve-regurgitation/incompetence_en.pdf

🌀 Interacciones medicamentosas importantes de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

(Important drug interactions for angiotensin-converting enzyme inhibitors)

Worst Pills Best Pills Newsletter, enero de 2021

Traducido por Salud y Fármacos

Tags: ECA, BRA, diuréticos, AINES, RAM, eventos adversos, benazepril, captopril, enalapril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, trandolaprilaliskiren, azilsartan, bumetanida, candesartan, celecoxib, diclofenaco, furosemida, ibuprofeno, indometacina, irbesartan, litio, losartan, naproxeno, olmesartan, sacubitril, valsartan, sirolimus, espirolactona, telmisartán, triamterene, valsartan

Los pacientes que consumen cualquiera de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) de prescripción frecuente (consulte el Cuadro 1, a continuación) deben saber que interactúan con muchos otros medicamentos de venta

con receta y de venta libre de uso frecuente, y algunas interacciones son clínicamente importantes

Los inhibidores de la ECA son una clase de medicamentos que incluye a muchos productos aprobados por la FDA para tratar la hipertensión (presión arterial alta). Algunos inhibidores de la ECA también están aprobados para tratar uno o más de los diagnósticos siguientes: insuficiencia cardíaca, ataques cardíacos, otros tipos de enfermedad cardiovascular y enfermedad renal diabética. El primer medicamento de este tipo, el captopril (solo genérico), fue aprobado por la FDA en 1981.

Cuadro 1. Lista de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina aprobados por la FDA*

Nombre Genérico	Nombres de marca†	Uso(s) aprobados
benazepril	Lotensin	Hipertensión
captopril	Solo genérico	Hipertensión, insuficiencia cardíaca, diabetes, enfermedad renal
enalapril	Epaned, Vasotec	Hipertensión, insuficiencia cardíaca
lisinopril	Prinivil, Qbrelis, Zestril	Hipertensión, insuficiencia cardíaca, ataque cardíaco
moexipril	Solo genérico	Hipertensión
perindopril	Solo genérico	Hipertensión, enfermedad arterial coronaria estable
quinapril	Accupril	Hipertensión, insuficiencia cardíaca
ramipril	Altace	Hipertensión, insuficiencia cardíaca, reducción de riesgo de enfermedad cardiovascular
trandolapril	Solo genérico	Hipertensión, insuficiencia cardíaca

* Todos se han designado como de uso limitado

† Se excluyeron los productos de marca que combinan varios medicamentos.

La lista de medicamentos que pueden interactuar con los inhibidores de la ECA y podrían provocar daños incluye, entre otros, a los bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA), los diuréticos y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (consulte el Cuadro 2, a continuación, para ver ejemplos). [1 -2]

BRA y aliskiren (Tekturna)

Los BRA, como irbesartan (Avapro) y losartan (Cozaar), son otra clase de medicamentos que se usan para tratar la hipertensión. Algunos BRA también se usan para tratar la insuficiencia cardíaca y retrasar la progresión de la enfermedad

renal crónica.

El aliskiren es otro fármaco que trata la hipertensión. Inhibe la renina, una sustancia que aumenta la presión arterial.

Los inhibidores de la ECA, los BRA y el aliskiren actúan sobre una vía biológica fundamental para la regulación de la presión arterial y el equilibrio de la sal en los líquidos del cuerpo que se conoce como sistema renina-angiotensina-aldosterona. Cuando se usan individualmente, estos medicamentos aportan grandes beneficios en el tratamiento de la hipertensión, la insuficiencia cardíaca y otras afecciones.

Sin embargo, el uso concomitante de un inhibidor de la ECA con un BRA o con aliskiren aumenta el riesgo de efectos adversos, en particular la hipotensión, los niveles peligrosamente altos de potasio en sangre (que pueden provocar ritmos cardíacos anormales) y la insuficiencia renal, sin ofrecer ningún beneficio adicional al que proporciona el uso de uno de estos medicamentos. Por lo tanto, desaconsejamos tales combinaciones de medicamentos.

Diuréticos

Los diuréticos (a menudo llamados píldoras de agua) se usan para tratar la hipertensión, la insuficiencia cardíaca y otras afecciones que causan una sobrecarga de líquidos. El uso

concomitante de inhibidores de la ECA con diuréticos, en particular diuréticos muy potentes como bumetanida (Bumex) y furosemida (Lasix), puede provocar una disminución excesiva de la presión arterial, lo que puede provocar mareos y desmayos.

Además, el uso concomitante de inhibidores de la ECA con los denominados diuréticos ahorradores de potasio, como la espironolactona (Aldactone, Carospir), puede resultar en niveles de potasio en sangre peligrosamente altos. Por lo tanto, los pacientes que usan estas combinaciones de medicamentos tienen que someterse a análisis de sangre periódicos para controlar los niveles de potasio.

Cuadro 2: Ejemplos de medicamentos orales que tienen interacciones clínicamente importantes con los inhibidores de la ECA

Nombre genérico	Nombre de marca †	Clase de medicamentos
aliskiren*	Tekturna	Antihipertensivo
azilsartan*	Edarbi	Bloqueante del receptor de la angiotensina
bumetanida*	Bumex	Diurético
candesartan*	Atacand	Bloqueante del receptor de la angiotensina
celecoxib**	Celebrex	AINES
diclofenaco**	Cambia, Zipsor, Zorvolex	AINES
furosemida*	Lasix	Diurético
ibuprofeno	Advil, Ibu-Tab, Midol Liquid Gels, Motrin, Tab-Profen	AINES
indometacina**	Indocin, Tivorbex	AINES
irbesartan*	Avapro	Bloqueante del receptor de la angiotensina
litio	Lithobid	Trastorno Bipolar
losartan*	Cozaar	Bloqueante del receptor de la angiotensina
naproxeno	Aleve, Anaprox Ds, Naprelan, Naprosyn	AINES
olmesartan**	Benicar	Bloqueante del receptor de la angiotensina
sacubitril, valsartan	Entresto***	Tratamiento de la insuficiencia cardíaca
sirolimus	Rapamune	Immunosupresor/trasplante de órganos
espironolactona*	Aldactone, Carospir	Diurético ahorrador de potasio
telmisartan*	Micardis	Bloqueante del receptor de la angiotensina
triamterene**	Dyrenium	Diurético ahorrador de potasio
valsartan*	Diovan	Bloqueante del receptor de la angiotensina

† Se excluyeron los productos combinados de marca, excepto el producto combinado sacubitril y valsartán (ENTRESTO).

* Designado como uso limitado

** Designado como no usar

*** Designado como no usar durante siete años (hasta julio de 2022)

AINES

Los AINES, como el ibuprofeno (Advil, Ibu-Tab, Midol Liquid Gels, Motrin, Tab-Profen) y el naproxeno (Aleve, Anaprox DS, Naprelan, Naprosyn), que están disponibles en versiones de venta con receta y de venta libre, se utilizan ampliamente para tratar el dolor y la inflamación asociada a la artritis y a una amplia gama de otros trastornos.

En pacientes de edad avanzada, deshidratados (por uso de

diuréticos, ingesta inadecuada de líquidos u otras circunstancias) o con insuficiencia renal, el uso concomitante de inhibidores de la ECA y AINES puede provocar insuficiencia renal aguda. Por lo tanto, los pacientes que usan estos medicamentos en combinación necesitan hacerse análisis de sangre periódicos para controlar la función renal.

Litio (LITOBID)

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

El uso de inhibidores de la ECA en combinación con litio puede causar niveles tóxicos de litio en sangre. Las náuseas, la diarrea, los vómitos, la pérdida del apetito, la somnolencia, la debilidad muscular y la falta de coordinación son los primeros signos de toxicidad por litio. Con el aumento de los niveles de litio en sangre, los pacientes pueden experimentar mareos, ataxia (dificultades graves para el control muscular o la coordinación de los movimientos voluntarios), dificultad para hablar, visión borrosa, tinnitus (percepción de ruido o zumbidos en los oídos) y un aumento notable de la producción de orina. La toxicidad severa por litio puede causar convulsiones, coma, ritmos cardíacos anormales e incluso la muerte.

En los pacientes tratados con inhibidores de la ECA, la terapia con litio se debe iniciar a dosis más bajas, y se debe ir aumentando la dosis lentamente. Los pacientes también deben someterse a análisis de sangre frecuentes para controlar los niveles de litio hasta alcanzar un nivel estable del fármaco en sangre. Los pacientes que han recibido una dosis estable de litio y posteriormente comienzan a tomar un inhibidor de la ECA deben someterse a análisis de sangre más frecuentes para determinar los niveles de litio y ser monitoreados de cerca para detectar síntomas de toxicidad por litio, hasta que se demuestre que el nivel de litio en sangre se estabiliza en el rango deseado.

Otras interacciones importantes

El angioedema, una hinchazón repentina de la cara, los labios, la lengua y la garganta, es una reacción adversa poco frecuente pero potencialmente mortal a los inhibidores de la ECA.

Aunque esta reacción generalmente ocurre con la primera dosis, también puede surgir años después.

El uso concomitante de inhibidores de la ECA con ciertos medicamentos, incluyendo el fármaco combinado para la insuficiencia cardíaca sacubitril y valsartán (Entresto) y el fármaco inmunosupresor / trasplante de órganos sirolimus (Rapamune), puede aumentar el riesgo de angioedema. Los inhibidores de la ECA no deben usarse con Entresto porque con esta combinación el riesgo de angioedema es muy grande.

Lo que Ud. puede hacer

Si necesita tratamiento con un inhibidor de la ECA, revise con su médico todos sus otros medicamentos para evaluar las interacciones medicamentosas potencialmente significativas. Si está tomando ciertos medicamentos que interactúan con los inhibidores de la ECA, es posible que deba ajustar la dosis del medicamento con el que interactúa o someterse a un control más frecuente de los niveles en sangre del medicamento con el que interactúa o de su función renal y de sus niveles de potasio en sangre; o su médico puede aconsejarle un medicamento diferente. Tenga en cuenta que otros medicamentos que no figuran en este artículo también pueden tener interacciones peligrosas con los inhibidores de la ECA.

Referencias

1. BM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Search term: "lisinopril." Accessed October 22, 2020.
2. Merck Sharp & Dohme. Label: lisinopril (PRINIVIL). November 2019. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=f6f3c339-2c9d-4d07-14a1-6d6c7daf26c6&type=display>. Accessed October 22, 2020.

Interacciones medicamentosas importantes con el bloqueante de los canales de calcio Diltiazem

(Important drug interactions for the calcium channel blocker Diltiazem)

Worst Pills Best Pills Newsletter, diciembre de 2020

Traducido por Salud y Fármacos

Tags: Cardizem, Taztia, Tiazac, betabloqueante, estatina, acebutolol, atazanavir, atenolol, atorvastatina, betaxolol, bisoprolol, carvedilol, claritromicina, clonidina, clopidogrel, colchicina, ciclosporina, digoxina, dronedarona, eritromicina, fentanilo, flibanserina, ivabradina, labetalol, lovastatina, lurasidona, metoprolol, nadolol, nebivolol, pindolol, propranolol, quinidina, ranolazine, rifampin, simvastatin, timolol

Los pacientes que toman diltiazem, un bloqueante de los canales de calcio que se receta con mucha frecuencia (Cardizem, Cartia XT, Taztia XT, Tiazac) deben ser conscientes de que tiene interacciones clínicamente importantes con muchos otros medicamentos de venta con receta.

Inicialmente, la FDA aprobó el diltiazem en 1982 y se usa para tratar la hipertensión (presión arterial alta) y la angina (dolor de pecho que a menudo se extiende a los hombros, brazos y cuello, y que se debe a que el flujo sanguíneo hacia el corazón es inadecuado [1]).

La lista de medicamentos que pueden interactuar con el diltiazem y causar daño incluye a ciertos antibióticos, betabloqueantes, estatinas para reducir el colesterol y

medicamentos para tratar los ritmos cardíacos anormales (consulte el Cuadro a continuación para ver ejemplos) [2-3].

Betabloqueantes y clonidina [4-5]

Los betabloqueantes (como atenolol [Tenormin] y metoprolol [Kaspargo Sprinkle, Lopressor, Toprol-XL]) son una gran familia de medicamentos de uso frecuente para tratar la hipertensión. Ciertos betabloqueantes también están aprobados para tratar los ritmos cardíacos anormales, la angina de pecho, la insuficiencia cardíaca, los ataques cardíacos o las migrañas.

A los pacientes con hipertensión, angina y otras afecciones cardíacas a menudo se les prescribe adecuadamente un bloqueante de los canales de calcio, como diltiazem, y un beta bloqueante. Los pacientes deben saber que el uso concomitante (concurrente) de diltiazem con cualquier betabloqueante puede causar hipotensión, frecuencia cardíaca muy baja y ritmos cardíacos anormales, lo que podría provocar mareos y desmayos.

Estos efectos adversos pueden darse porque tanto el diltiazem como los beta bloqueantes pueden disminuir la frecuencia cardíaca, interferir con los impulsos eléctricos que controlan los latidos del corazón, y disminuir la fuerza de las

contracciones del músculo cardíaco. Los pacientes, en particular los que padecen insuficiencia cardíaca y los ancianos, que toman diltiazem y un betabloqueante deben controlar cuidadosamente la función cardíaca, la presión arterial y la frecuencia cardíaca.

antihipertensivo clonidina (Catapres, Kapvay), que el Health Research Group de Public Citizen ha designado como No Usar, puede hacer que la frecuencia cardíaca baje a niveles peligrosos, y en algunos casos ha requerido hospitalización y la implantación de un marcapasos.

De igual manera, el uso concomitante de diltiazem con el

Ejemplos de medicamentos orales que tienen interacciones clínicamente importantes con el diltiazem

Nombre genérico	Nombre de marca†	Clase de Medicamentos
acebutolol	solo genérico	Betabloquante
atazanavir	Reyataz	Antiviral para la infección por VIH
atenolol	Tenormin	Betabloquante
atorvastatina	Lipitor	Estatina hipocolesterolemiantes
betaxolol	solo genérico	Betabloquante
bisoprolol	solo genérico	Betabloquante
carvedilol	Coreg	Betabloquante
claritromicina*	solo genérico	Antibiótico
clonidina**	Catapres, Kapvay	Antihipertensivo
clopidogrel*	Plavix	Antiplaquetario
colchicina	Colcrys, Gloperba, Mitigare	Medicamento contra la gota
ciclosporina	Gengraf, Neoral, Sandimmune	Immunosupresor/para el transplante de órganos
digoxina	Lanoxin	Insuficiencia cardíaca/fibrilación auricular
dronedarona**	Multaq	Antiarrítmico
eritromicina	E.E.S., Ery-Tab, Eryc, Eryped, Erythrocin	Antibiótico
fentanilo*	Actiq, Fentora, Lazanda, Subsys	Analgésico opioide
flibanserina**	Addyi	Medicamento para la falta de libido de la mujer
ivabradina	Corlanor	Insuficiencia cardíaca
labetalol	Trandate	Beta (y alfa) bloqueante
lovastatina	Altoprev	Estatina hipocolesterolemiantes
lurasidona	Latuda	Esquizofrenia, medicamentos para el trastorno bipolar
metoprolol	Kaspargo Sprinkle, Lopressor, Toprol-XL	Betabloquante
nadolol	Corgard	Betabloquante
nebivolol*	Bystolic	Betabloquante
pindolol	Solo genérico	Betabloquante
propranolol	Hemangeol, Inderal LA, Innopran XL	Betabloquante
quinidina*	Solo genérico	Trastornos del ritmo cardíaco
ranolazine	Ranexa	Angina
rifampin	Rifadin, Rimactane	Antibiótico
simvastatin***	Flolipid, Zocor	Estatina hipocolesterolemiantes
timolol	Solo genérico	Betabloquante

† Se excluyeron los productos combinados de marca.

* Designado como uso limitado

** Designado como no usar

*** La dosis de 80 miligramos de simvastatina se designa como No usar.

Aumenta la toxicidad de otros fármacos [6 -7]

El diltiazem puede inhibir ciertas enzimas hepáticas implicadas en el metabolismo (degradación) de muchos otros fármacos.

Como resultado, el uso concomitante de diltiazem con estos medicamentos puede aumentar los niveles en sangre de los medicamentos con los que interactúan, lo que puede provocar toxicidad. A continuación, algunos ejemplos importantes de tales interacciones.

Estatinas. El uso concomitante de diltiazem con atorvastatina (Lipitor), lovastatina (Altoprev) o simvastatina (Flolipid, Zocor) puede hacer que aumente el nivel en sangre de las estatinas que reducen el colesterol, pudiendo alcanzar niveles tóxicos.

Por ejemplo, los estudios en voluntarios sanos encontraron que el uso concomitante de diltiazem y lovastatina cuadruplicó los niveles sanguíneos de lovastatina, en promedio. Así mismo, una dosis única de diltiazem tomada concomitantemente con simvastatina quintuplicó los niveles sanguíneos de simvastatina.

La toxicidad de las estatinas puede causar miopatía (enfermedad muscular), que puede provocar dolor y debilidad muscular y, en casos más graves, rhabdomiólisis (degradación muscular), que puede causar insuficiencia renal repentina. Los pacientes que necesitan tomar tanto diltiazem como una de estas tres estatinas deben estar alerta al dolor muscular, la sensibilidad y la debilidad.

Colchicina. El uso concomitante de diltiazem con la colchicina (Colcrys, Gloperba, Mitigare), el fármaco para la gota, puede provocar un aumento notable de los niveles sanguíneos de colchicina y causar la muerte por toxicidad por colchicina. En particular, los pacientes con insuficiencia renal o hepática nunca deben utilizar estos medicamentos concomitantemente.

La toxicidad por colchicina suele causar síntomas gastrointestinales, incluyendo dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea [8]. También puede causar dolor y debilidad muscular y afectar la capacidad de la médula ósea para producir glóbulos rojos y blancos, lo que resulta en anemia severa y aumenta el riesgo de infecciones graves, respectivamente. En casos extremos, la toxicidad por colchicina puede avanzar y producir insuficiencia de múltiples órganos vitales y la muerte.

Fentanilo y flibanserina. El uso concomitante de diltiazem con fentanilo, un opioide superpotente (Actiq, Duragesic, Fentora, Lazanda, Subsys), o con flibanserina (Addyi), un medicamento aprobado por la FDA para tratar el deseo sexual hipoactivo en mujeres, que Public Citizen's Health Research Group ha designado como no usar, puede causar toxicidad potencialmente peligrosa por fentanilo o flibanserina, respectivamente. La toxicidad por fentanilo puede producir sedación y depresión respiratoria, y la toxicidad por flibanserina puede provocar una bajada grave de la presión arterial y desmayos.

Eritromicina. El uso concomitante de diltiazem y eritromicina (E.E.S., Ery-Tab, Eryc, Eryped, Erythrocin) puede aumentar los niveles de eritromicina en sangre y causar una prolongación del intervalo QT. La prolongación del intervalo QT refleja un cambio en la actividad eléctrica del corazón que puede producir una alteración fatal del ritmo cardíaco llamada torsades de pointes, que puede causar un paro cardíaco y muerte súbita. Un estudio mostró que el tratamiento concomitante con diltiazem y eritromicina quintuplicó el riesgo de muerte relacionada con problemas del corazón.

Lo que puede hacer

Si necesita tratamiento con diltiazem, revise todos sus otros medicamentos con su médico, para evaluar las interacciones medicamentosas potencialmente significativas. Si está tomando ciertos medicamentos que interactúan con diltiazem, es posible que deba ajustar la dosis del medicamento con el que interactúa o someterse a un control más frecuente de los niveles en sangre del medicamento con el que interactúa, o su médico puede recomendarle que tome un medicamento diferente para su hipertensión o angina. Tenga en cuenta que otros medicamentos que no figuran en este artículo también pueden tener interacciones peligrosas con el diltiazem.

Referencias

1. Bausch Health US. Label: diltiazem extended-release capsules (CARDIZEM CD). April 2020. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=1042fa13-e6af-46b9-8008-6c941f0978b1&type=display>. Accessed September 30, 2020.
2. IBM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Search term: "diltiazem." Accessed September 30, 2020.
3. Bausch Health US. Label: diltiazem extended-release capsules (CARDIZEM CD). April 2020. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=1042fa13-e6af-46b9-8008-6c941f0978b1&type=display>. Accessed September 30, 2020.
4. IBM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Search term: "diltiazem." Accessed September 30, 2020.
5. Bausch Health US. Label: diltiazem extended-release capsules (CARDIZEM CD). April 2020. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=1042fa13-e6af-46b9-8008-6c941f0978b1&type=display>. Accessed September 30, 2020.
6. IBM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Search term: "diltiazem." Accessed September 30, 2020.
7. Bausch Health US. Label: diltiazem extended-release capsules (CARDIZEM CD). April 2020. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=1042fa13-e6af-46b9-8008-6c941f0978b1&type=display>. Accessed September 30, 2020.
8. Takeda Pharmaceuticals America. Label: colchicine (COLCRYS). January 2019. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=d6adc880-5499-4691-93f3-27c87902d5fc>. Accessed September 30, 2020.

Citalopram + omeprazol: muerte cardíaca súbita

Rev Prescrire, 2020;40 (442): 591.

Traducido por Salud y Fármacos

Tags: paro cardíaco, isoenzima CYP 2C19, escitalopram, inhibidores de la bomba de protones, prolongación del intervalo QT, artimia ventricular, esomeprazol

Un estudio de cohorte publicado en 2019, que utilizó una base de datos taiwanesa de seguros médicos, analizó la ocurrencia de un paro cardíaco repentino en pacientes que habían solicitado el reembolso de prescripciones de citalopram u omeprazol entre 2000 y 2005 [1].

Este estudio comparó cuatro grupos de pacientes: 3.882 pacientes expuestos a citalopram solo; 31.090 expuestos a omeprazol solo, 405 expuestos a citalopram + omeprazol y un grupo de control de 141.508 pacientes tratados con un antidepresivo que no conllevaba riesgo de prolongación del intervalo QT o con un inhibidor de la bomba de protones diferente al omeprazol. Se escogió este grupo control para reducir la posibilidad de confusión por indicación [1].

El riesgo de paro cardíaco repentino no fue mayor en el grupo tratado con omeprazol solo frente al grupo de control. Sin embargo, el riesgo fue mayor con citalopram solo, con un riesgo relativo estimado de 1,3 (intervalo de confianza del 95% [IC 95] de 1,2 a 1,5). La combinación de omeprazol y citalopram se asoció con un riesgo aún mayor de muerte cardíaca súbita, con un riesgo relativo estimado de 2,2 (IC 95: 1,8 a 2,8) [1].

El citalopram es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) que se sabe prolonga el intervalo QR en el ECG y, por lo tanto, conlleva un riesgo de arritmia ventricular mortal. Este ISRS es metabolizado por la isoenzima CYP 2C19 del citocromo P450, y el omeprazol inhibe a esa isoenzima. La combinación de omeprazol con citalopram reduce el metabolismo y la eliminación de citalopram, lo que aumenta su concentración plasmática y sus efectos adversos dependientes de la dosis, en particular sus efectos cardíacos [2].

La actividad de la isoenzima CYP 2C19 varía entre los individuos, y los pacientes con baja actividad de la isoenzima tienen un mayor riesgo [1,2].

El escitalopram tiene los mismos efectos adversos cardíacos que el citalopram y también lo metaboliza la isoenzima CYP 2C19. No se ha demostrado que el escitalopram acarree un riesgo menor que el citalopram [2,3].

El esomeprazol, como el omeprazol, es un inhibidor de la isoenzima CYP2C19 del citocromo P450, con las mismas interacciones farmacológicas [2].

En la práctica, el citalopram y el escitalopram son antidepresivos que se deben evitar. No ofrecen ninguna ventaja en comparación con otros antidepresivos ISRS y conllevan un riesgo de muerte cardíaca súbita. Los profesionales de la salud deben advertir a los pacientes que estén tomando estos medicamentos, que eviten combinarlos con omeprazol o esomeprazol (y, en general, con cualquier inhibidor de la isoenzima CYP 2C19) porque aumentan este riesgo [4].

Referencias

1. Wu WT et al. "Cardiovascular outcomes associated with clinical use of citalopram and omeprazole: a nationwide population-based cohort study" *J AM Heart Assoc* 2019; 8 (20): 7 páginas.
2. Prescrire Rédaction "Antidépresseurs inhibiteurs dits sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRS): fluoxétine, etc." et "Inhibiteurs de la pompe à protons: oméprazole, etc." *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2020.
3. Prescrire Editorial Staff "Citalopram, escitalopram and QT prolongation" *Prescrire Int* 2016; 25 (174): 209-211.
4. Prescrire Rédaction "Fiche P1e. Inhibiteurs et substrats de l'isoenzyme CYP 2C19 du cytochrome P450" *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2020.

Asociación entre el uso de benzodiazepinas con o sin opioides y la mortalidad por todas las causas 1999-2015 (*Association between benzodiazepine use with or without opioid use and all-cause mortality in the United States, 1999-2015*)

Xy KY, Hartz SM, Borodovsky JT et al

JAMA Netw Open. 2020;3(12):e2028557. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.28557

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2773826>

Traducido por Salud y Fármacos

Tags: opioides, tratamientos paliativos, benzodiazepinas, riesgo de muerte, RAM

Resumen

Importancia: Aunque, en general, las tasas de uso de opioides se han estabilizado, la prescripción conjunta de benzodiazepinas y opioides han aumentado mucho en los últimos años. Se desconoce si esta combinación es un factor de riesgo independiente para la mortalidad por todas las causas, o si es que se recomienda con mayor frecuencia personas que ya tienen un riesgo de muerte elevado al inicio del tratamiento.

Objetivo: Evaluar si el uso de benzodiazepinas, con o sin uso concomitante de opioides, se asocia con un aumento de la mortalidad por todas las causas en relación con el uso de antidepresivos de bajo riesgo.

Diseño, entorno y participantes: Este estudio de cohorte retrospectivo utilizó un gran base de datos de EE UU, representativo a nivel nacional (las Encuestas Nacionales de de Salud y Nutrición [NHANES]) de 1999 a 2015. Se utilizaron ocho ciclos de datos de NHANES, que incluyen a 37.610 personas-año de seguimiento y a 5.212 individuos. El análisis estadístico se realizó entre el 24 de agosto de 2019 y el 23 de mayo de 2020.

Exposiciones: La variable de exposición principal fue la prescripción conjunta de benzodiazepinas y opioides. Las personas que tomaban inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) fueron el grupo comparador.

Principales resultados y medidas: La mortalidad por todas las causas se obtuvo vinculando las NHANES al Índice Nacional de Muerte. Las puntuaciones de propensión se calcularon a partir de covariables asociadas con factores sociodemográficos, comorbilidades y uso de más de 1000 tipos de medicamentos de venta con receta. Los riesgos de mortalidad ponderados por puntuación de propensión se calcularon a partir de modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox.

Resultados: De 5.212 participantes de 20 años o más (1.993 hombres [38,2%]; edad media [DE], 54,8 [16,9] años) a los que se dio seguimiento durante una mediana de 6,7 años (rango, 0,2-16,8 años) ocurrieron 101 muertes (33,0 por 1000 personas-año) entre los que recibieron cotratamiento, 236 muertes (26,5 por 1000 personas-años) entre quienes recibieron solo benzodiazepinas, y 227 muertes (20,2 por 1000 personas-años) entre los receptores de ISRS que no tomaron opioides ni benzodiazepinas. Después de ponderar por puntaje de propensión, se asoció un aumento significativo en la

mortalidad por todas las causas con el cotratamiento con benzodiazepinas y opioides (índice de riesgo, 2,04 [IC del 95%, 1,65-2,52]) y benzodiazepinas sin opioides (índice de riesgo, 1,60 [IC del 95%, 1,33 -1,92]). Los análisis de subgrupos revelaron un mayor riesgo de mortalidad entre las personas que recibían cotratamiento que tenían 65 años o menos, pero no para las mayores de 65 años; Se observaron resultados similares para los que recibieron benzodiazepinas sin opioides.

Conclusiones e importancia: Este estudio encontró un aumento significativo en la mortalidad por todas las causas asociada al uso de benzodiazepinas con o sin el uso de opioides en comparación con el uso de ISRS. El cotratamiento con benzodiazepinas y opioides, en particular, se asoció con el doble de la mortalidad por todas las causas, incluso después de tener en cuenta las comorbilidades médicas y la carga de polifarmacia.

☞ **Terapia masculina con testosterona: más evidencia de riesgo de coágulos**

(Testosterone therapy for men: More evidence of blood clot risk)

Worst Pills Best Pills Newsletter, septiembre 2020

Traducido por Salud y Fármacos

Tags: impotencia sexual, libido, envejecimiento, RAM, función sexual, trombosis, accidente cerebrovascular, metiltestosterona, hipogonadismo, tromboembolismo, Jatzeno o Xyosted

La testosterona es una hormona sexual producida principalmente en los testículos de los hombres. Es esencial para el crecimiento, el desarrollo de los órganos sexuales y el mantenimiento de las características masculinas adultas, incluyendo la masa muscular, el vello facial, la producción de esperma y la libido [1-2].

Los niveles de testosterona en la sangre alcanzan su punto máximo a los 17 años y permanecen estables hasta la tercera y cuarta décadas de la vida en los hombres, después de la cual van disminuyendo gradualmente [3]. Estas disminuciones naturales de testosterona relacionadas con la edad a veces se asocian con una disminución en los niveles de energía y en la función sexual [4-5]. Sin embargo, no hay evidencia concluyente de que estos síntomas se deban siempre a los niveles bajos de testosterona o que puedan beneficiarse del tratamiento con testosterona [6].

Formas de productos de testosterona de venta con receta en EE UU *

Formas	Nombres de marca
<i>Metiltestosterona</i>	
Tabletas o cápsulas orales	Android 25,* Testred*
<i>Testosterona</i>	
Pellets implantados	Testopel*
Inyectable (en el músculo)	Aveed,* Depo-Testosterone*
Inyectable (infradérmico)	Xyosted (Autoinjector)**
Gel nasal	Natesto*
Tabletas o cápsulas orales	Jatzeno**
Film transdérmico (tópico) (patch), de eliminación lenta	Androderm*
Gel transdérmico	Androgel,* Fortesta,* Testim,* Vogelxo*
Solución transdérmica	Solo genérico*

* Designado como uso limitado

** Designado como no usar

La FDA ha aprobado varias formas diferentes de productos de testosterona sintética (consulte el cuadro a continuación para

ver la lista). Los productos de testosterona de venta con receta están aprobados solo para el tratamiento de un pequeño grupo de pacientes masculinos: aquellos con "hipogonadismo clásico", definido como una producción inadecuada de testosterona debido a ciertas condiciones médicas. Estas afecciones incluyen enfermedad genética, daño testicular por quimioterapia o inflamación y daño a las partes del cerebro (incluyendo la glándula pituitaria) que estimulan la producción de testosterona en los testículos [7].

Es importante destacar que los medicamentos de testosterona no están aprobados por la FDA para tratar a hombres con disminuciones normales de los niveles naturales de testosterona relacionadas con la edad, un uso "no autorizado o fuera de indicación" que las compañías farmacéuticas han fomentado durante muchos años. En 2015, la FDA advirtió contra el uso de estos productos para este propósito porque no se ha demostrado sea un uso efectivo y puede aumentar el riesgo de ataque cardíaco y accidente cerebrovascular [8].

Los riesgos de la terapia con testosterona incluyen tromboembolismos venosos (coágulos de sangre en las venas profundas, generalmente en la pierna o los pulmones), que pueden poner en peligro la vida y requieren atención médica inmediata [9]. En la población total de EE UU, anualmente, hay aproximadamente 900 000 adultos que desarrollan coágulos de sangre, y entre el 10% y el 30% de esos eventos provocan la muerte en un mes [10].

Un gran estudio observacional reciente aporta apoyo adicional a la preocupación de que la terapia con testosterona aumenta el riesgo de formación de coágulos sanguíneos. Este estudio aparece en la edición de febrero de la revista *Journal of the American Medical Association (JAMA) Internal Medicine*.

El estudio de JAMA Medicina Interna [11]

Los investigadores del nuevo estudio utilizaron registros comerciales de seguro médico y de Medicare para identificar a 39.622 hombres sin cáncer que entre 2011 y 2017 experimentaron un primer coágulo sanguíneo venoso o pulmonar y llevaban al menos 12 meses inscritos en ese seguro antes de sufrir ese evento. Los investigadores dividieron esta muestra en dos grupos. Un grupo con los 3.110 hombres que tenían facturas médicas que indicaban que tenían hipogonadismo clásico. El segundo grupo incluyó a 36.512 hombres que no tenían facturas médicas por hipogonadismo clásico.

Luego, los investigadores determinaron si los pacientes recibieron prescripciones de testosterona en los seis meses

inmediatamente anteriores (seis a cero meses antes) a la aparición del coágulo de sangre y por separado en los seis meses más distantes del coágulo de sangre (12 a seis meses antes). Luego, compararon la tasa de prescripción de testosterona entre los dos períodos de tiempo.

En este tipo de diseño de estudio, cada paciente sirve como su propio control de 12 a seis meses antes de desarrollar el coágulo, y luego "cruza" al período de exposición de interés de seis a cero meses antes de tener el coágulo. Dicho diseño tiene la ventaja de tener en cuenta automáticamente factores personales individuales que normalmente no varían mucho durante un período de 12 meses, como el nivel socioeconómico y la presencia de otras enfermedades crónicas que pueden afectar el riesgo de coágulos. Esta ventaja de diseño es importante porque estos factores pueden sesgar fácilmente los resultados de los estudios observacionales que evalúan los riesgos de los medicamentos.

Los investigadores encontraron que el 43% de los que tenían hipogonadismo y el 1% de los que no tenían este diagnóstico recibieron recetas de testosterona durante el período de estudio de 12 meses. Su análisis principal reveló que para ambos grupos de pacientes las prescripciones de testosterona eran aproximadamente dos veces más probables en los seis meses inmediatamente anteriores a la formación del coágulo que en el período "control" de los seis meses anteriores. Las tasas más altas de uso de testosterona ocurrieron en los tres meses anteriores a la formación del coágulo de sangre. Estos hallazgos son consistentes con la exposición reciente a la terapia con testosterona que se asocia con un mayor riesgo a corto plazo de coágulos sanguíneos. En consecuencia, el estudio proporciona nueva evidencia de que el uso de testosterona aumenta el riesgo a corto plazo de coágulos sanguíneos, con o sin un diagnóstico previo de hipogonadismo clásico.

Lo que puede hacer

A menos que sea un hombre con un diagnóstico confirmado de hipogonadismo clásico, no debe tomar testosterona. No use las marcas de testosterona Jatenzo o Xyosted por ningún motivo porque, a diferencia de otros productos de testosterona, tienen advertencias de recuadro negro en su etiqueta que indican que causan un aumento de la presión arterial, lo que aumenta el riesgo de ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares. Nunca use testosterona para aliviar los cambios atribuibles al envejecimiento normal. Otros remedios, como hacer ejercicio y mantener un peso saludable, son más seguros y, en general, más beneficiosos.

Si usa testosterona, esté atento a los síntomas de coágulos de sangre en las piernas (dolor o hinchazón) o pulmones

(dificultad para respirar), especialmente durante los primeros meses de tratamiento. Además, esté alerta a los síntomas de advertencia de efectos adversos cardiovasculares: dolor o presión en el pecho, dificultad para respirar, frecuencia cardíaca rápida o irregular, dificultad para hablar o debilidad en un lado del cuerpo. Busque atención médica de inmediato si experimenta alguno de estos síntomas.

Referencias

1. Review of testosterone products. *Worst Pills, Best Pills News*. May 2019 https://www.worstpills.org/member/newsletter.cfm?n_id=1262. Accessed July 6, 2020.
2. Testosterone levels test. *MedlinePlus*. <https://medlineplus.gov/lab-tests/testosterone-levels-test/>. Accessed July 6, 2020.
3. Testosterone and Aging: Clinical Research Directions. Catharyn T. Liverman, Dan G. Blazer, Editors; Committee on Assessing the Need for Clinical Trials of Testosterone Replacement Therapy. The National Academies Press. 2004.
4. Considering testosterone therapy to help you feel younger and more vigorous as you age? Know the risks before you decide. <https://www.mayoclinic.org/healthy-lifestyle/sexual-health/in-depth/testosterone-therapy/art-20045728?p=1>. Accessed July 6, 2020.
5. Review of testosterone products. *Worst Pills, Best Pills News*. May 2019 https://www.worstpills.org/member/newsletter.cfm?n_id=1262. Accessed July 6, 2020.
6. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: FDA cautions about using testosterone products for low testosterone due to aging; requires labeling change to inform of possible increased risk of heart attack and stroke with use. March 3, 2015. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM436270.pdf>. Accessed July 14, 2020.
7. AbbVie Inc. Label: testosterone gel (ANDROGEL). February 2019. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/021015s0451b1.pdf. Accessed July 6, 2020.
8. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: FDA cautions about using testosterone products for low testosterone due to aging; requires labeling change to inform of possible increased risk of heart attack and stroke with use. March 3, 2015. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM436270.pdf>. Accessed July 14, 2020.
9. New research links testosterone to risk of dangerous blood clots. *Worst Pills, Best Pills News*. April 2017. https://www.worstpills.org/member/newsletter.cfm?n_id=1099. Accessed July 6, 2020.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Data and statistics on venous thromboembolism. <https://www.cdc.gov/ncbddd/dvt/data.html>. Accessed July 6, 2020.
11. Walker RF, Zakai NA, MacLehose RF, et al. Association of testosterone therapy with risk of venous thromboembolism among men with and without hypogonadism. *JAMA Internal Medicine*. 2020;180(2):190-197.

🚫 La FDA advierte contra el uso de AINEs a partir de la 20 semana de embarazo

(FDA warns against using NSAIDs in pregnancy at 20 weeks or later)

Worst Pills Best Pills Newsletter, 16 de noviembre de 2020

Traducido por Salud y Fármacos

Tags: gestación, AINE, feto, aspirina, celecoxib, diclofenaco, diflunisal, etodolac, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolac, meclofenamato, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, oxaprozin, piroxicam, sulindac, tolmetina

Se trata de una alerta importante para las mujeres embarazadas que están usando o considerando usar medicamentos

antiinflamatorios no esteroideos (AINE), una gran familia de medicamentos recetados y de venta libre que se usan comúnmente para tratar el dolor y la inflamación y para reducir la fiebre (consulte el cuadro a continuación).

El 15 de octubre de 2020, la FDA emitió un comunicado de seguridad de los medicamentos en su sitio web advirtiendo que

el uso de AINE aproximadamente a las 20 semanas o más tarde en el embarazo rara vez puede causar problemas renales graves en el feto. [1]

Estos problemas renales pueden provocar oligohidramnios, una afección en la que hay niveles bajos de líquido amniótico que rodean al bebé. El líquido amniótico normalmente proporciona un cojín protector y juega un papel importante en el desarrollo de los pulmones, el sistema digestivo y los músculos del bebé. El oligohidramnios, a su vez, puede provocar una disminución del rango de movimiento en los brazos y piernas del bebé y un retraso en la maduración pulmonar.

Lista de medicamentos anti-inflamatorios orales no esteroides actualmente disponibles

Nombre genérico	Nombre de marca
aspirina	Aggrenox†, Aspirina Bayer, Durlaza, Ecotrin, Excedrin (Migraña)†, Fiorinal†, Lanorinal†, Orphengesic Forte†, Percodan†, Vazalore
celecoxib*	Celebrex, Consenti†
diclofenaco*	Arthrotec†, Cambia, Zipsor, Zorvolex
diflunisal*	Solo genérico
etodolac**	Solo genérico
fenoprofeno**	Nalfon
flurbiprofeno	Solo genérico
ibuprofeno	Advil, Duexis†, Ibu-Tab, Ibuprohm resfriado y sinusitis†, Midol gel líquido, Motrin, Reprexain†, Sine-Aid Ib†, Tab-Profen
indometacina*	Indocin, Tivorbex
ketoprofen	Solo genérico
ketorolac*	Solo genérico
meclofenamato**	Solo genérico
ácido mefenámico**	Ponstel
meloxicam*	Mobic
nabumetona**	Solo genérico
naproxeno	Aleve, Anaprox DS, Npralan, Naprosyn, Treximet†, Vimovo†
oxaprozin**	Daypro
piroxicam*	Feldene
sulindac**	Solo genérico
tolmetina**	Solo genérico

† Medicamento combinado que contiene uno o más ingredientes activos.

* Designado como no usar

** Designado como uso limitado

Aunque estas preocupaciones de seguridad sobre el uso de AINEs en mujeres embarazadas son bien conocidas por ciertos médicos especialistas, la FDA quería asegurarse de transmitir esta información a otros profesionales de la salud y mujeres embarazadas.

Hallazgos de la FDA

La FDA basó su advertencia de octubre en una revisión de la literatura médica y 35 casos de oligohidramnios o función renal deteriorada en recién nacidos que se asociaron con el uso de AINE durante el embarazo y que se habían informado directamente a la agencia. La agencia hizo una revisión de la literatura que reveló que los oligohidramnios asociados con el uso de AINE ocurrieron con mayor frecuencia durante el tercer trimestre, pero varios informes sugirieron un inicio más temprano, a las 20 semanas de gestación. Los niveles bajos de líquido amniótico después del uso de AINEs fueron por períodos variables de tiempo, desde 48 horas hasta varias semanas. Es importante destacar que, en la mayoría de los casos, el oligohidramnios se resolvió entre las 72 horas y los seis días posteriores a la interrupción del AINE. La FDA señaló que en muchos de los informes publicados el oligohidramnios se revirtió después de suspender el AINE, y reapareció al reanudar el uso del mismo AINE.

La revisión de la literatura de la FDA también identificó un total de 20 casos de recién nacidos cuyas madres usaron AINEs durante el embarazo y que presentaron una función renal deteriorada durante los primeros días después del nacimiento. La duración del uso de AINEs por las madres varió de 2 días a 11 semanas. Aunque la función renal se normalizó en algunos de los bebés, 11 murieron, incluidos ocho por insuficiencia renal o complicaciones del tratamiento de diálisis.

La FDA también realizó una búsqueda en su sistema de notificación de eventos adversos hasta julio de 2017 e identificó 35 casos de oligohidramnios o función renal alterada en recién nacidos asociada con el uso materno de AINE durante el embarazo. Hubo 32 casos de oligohidramnios, incluyendo ocho en que el recién nacido presentó una función renal deteriorada. El oligohidramnios se produjo a las 20 semanas de gestación. También hubo tres casos de insuficiencia renal en recién nacidos sin que se haya notificado oligohidramnios. En los 11 casos de problemas renales del recién nacido, el bebé nació prematuro, antes de las 37 semanas de gestación. Cinco de los recién nacidos murieron por insuficiencia renal. Finalmente, en 11 casos de oligohidramnios, la afección se resolvió por completo después de la interrupción del AINE y volvió a aparecer al reiniciar el AINE.

Acciones de la FDA

En el caso de los AINE de venta con receta, la FDA ha exigido que se revise el etiquetado/ficha técnica del producto para describir el riesgo de problemas renales en los fetos cuando ocurre oligohidramnios. Los cambios en el etiquetado incluyen una recomendación para evitar los AINEs a partir de la semana 20 de embarazo. (La etiqueta anterior no recomendaba el uso de AINE en mujeres embarazadas a partir de las 30 semanas porque los medicamentos pueden causar problemas cardíacos en el feto). La nueva etiqueta del producto para los AINE recetados establece además que si el uso de AINE se considera necesario entre las 20 y 30 semanas de embarazo, debe limitarse a la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo posible. Finalmente, la etiqueta revisada del producto aconseja a los profesionales de la salud que consideren la monitorización ecográfica de oligohidramnios si el tratamiento con AINE perdura durante más de 48 horas.

La FDA también exige que se actualice en consecuencia la información de los AINE de venta libre destinados a adultos. Una excepción a la recomendación de evitar los AINE a partir de las 20 semanas de gestación es el uso de dosis bajas (81 miligramos o menos) de aspirina para ciertas afecciones

relacionadas con el embarazo en cualquier momento durante el embarazo, bajo la dirección de un profesional de la salud.

Lo que puede hacer

Si es una mujer embarazada, no use AINE a partir de las 20 semanas de gestación, a menos que su proveedor de servicios de salud le indique específicamente que lo haga. Debido a que muchos medicamentos de venta libre contienen AINEs, debe leer atentamente la Etiqueta de Información del Medicamento antes de tomar cualquiera de esos medicamentos para saber si contiene un AINE. Si no está seguro de si un medicamento contiene AINEs, pida ayuda a su farmacéutico o profesional de la salud.

Factores de riesgo asociados a posibles eventos adversos cardiovasculares y cerebrovasculares en ancianos que acuden a clínicas de segundo nivel de atención (*Risk factors associated with potential cardiovascular and cerebrovascular adverse events in elderly individuals assisted at secondary level*)

Oliveira, Henrique Souza Barros de et al ..

Rev. Assoc. Med. Bras., São Paulo 2020; 66(8): 1087-1092

<https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.8.1087> (en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos

Tags: adulto mayor, Brasil, RAM, polifarmacia

Resumen

Objetivo. Identificar el uso de Medicamentos Potencialmente Inapropiados con riesgo inminente de causar Eventos Adversos Cardiovasculares y Cerebrovasculares (MPI-EACCV), además de las características de un grupo de ancianos que estaban recibiendo esos tratamientos en un servicio público brasileño.

Métodos. Estudio retrospectivo transversal realizado en una clínica de segundo nivel ubicada en Carapicuíba, SP, Brasil. Solo se incluyeron personas de edad avanzada (≥ 60 años) que recibieron tratamiento en uno de los departamentos de consulta externa. El uso de MPI-EACCV (PIM-CCVAE en inglés) se definió de acuerdo con la lista MPI-EACCV. En esta investigación, utilizamos estadísticas descriptivas y regresión logística para identificar y rastrear posibles predictores del uso de MPI. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el

El acetaminofén (Tylenol) en general es una buena alternativa a los AINE para tratar el dolor y la fiebre durante el embarazo. Para ver la comunicación sobre seguridad de los medicamentos de la FDA, visite el siguiente enlace:

<https://www.fda.gov/media/142967/download> .

Referencia

1. Food and Drug Administration. FDA recommends avoiding use of NSAIDs in pregnancy at 20 weeks or later because they can result in low amniotic fluid. October 15, 2020. <https://www.fda.gov/media/142967/download>. Accessed November 13, 2020.

software Stata versión 15.1 (Stata Corporation).

Resultados. La muestra incluyó a 233 ancianos, con una edad media de 74,9 ($\pm 9,4$) años. De estos, el 74,2% utilizó al menos un MPI-EACCV, con una ingesta diaria media de 1,3 (± 1) MPI / anciano. La presencia de comorbilidades, enfermedades del sistema circulatorio, polifarmacia y puntuaciones bajas a moderadas en morbilidad y mortalidad fueron factores importantes que se asociaron con un aumento de la razón de momios para el consumo de MPI-EACCV. La presencia de síntomas neurológicos resultó ser un factor protector para este resultado.

Conclusión. Dada la gravedad clínica y el riesgo inminente de EACCV en el grupo investigado, deben instituirse medidas preventivas para minimizar los problemas de salud relacionados con la medicación en la red de servicios públicos de salud.

Compatibilidad de los fármacos administrados en «Y» en las unidades de cuidados intensivos: revisión sistemática

Castells Lao G, Rodríguez Reyes M, Roura Turet J et al

Medicina Intensiva 2020; 44(2):80-87 DOI: 10.1016/j.medin.2018.08.004

<https://www.medintensiva.org/es-compatibilidad-farmacos-administrados-y-unidades-articulo-S0210569118302432>

Objetivos. Recopilar la información publicada sobre estabilidad de los fármacos usados en el paciente crítico, evaluar la calidad de los datos publicados y generar una tabla de compatibilidad con información actualizada.

Diseño. Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos Medline, Stabilis, Handbook on Injectable Drugs y Micromedex, para completar y actualizar la información disponible. Se incluyeron los estudios publicados entre 1990 y 2017 redactados en inglés, español y francés; 2) se analizó la calidad de los artículos según los criterios indicados en las guías de práctica para estudios de estabilidad; 3) se construyó una tabla de compatibilidades con los datos hallados para las combinaciones binarias de 44 fármacos de uso frecuente en unidades de cuidados intensivos (UCI).

Ámbito: UCI de hospitales españoles e internacionales.

Resultados: La revisión sistemática incluyó 29 artículos (27 originales y 2 revisiones). Ningún estudio cumplió todos los criterios de calidad establecidos, aunque el 93% garantizaba una correcta reproducibilidad. La tabla final aporta datos de compatibilidad fisicoquímica de 475 de las 945 combinaciones posibles (50,3%), de las cuales 366 (77,1%) son compatibles y 80 (16,8%) son incompatibles.

Conclusiones: Se proporciona una actualización de las compatibilidades entre los fármacos habitualmente empleados en las UCI, con la intención de contribuir a la administración segura de medicamentos en pacientes críticos.

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

☞ Síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda en pacientes tratados con inhibidores de PARP: un metaanálisis de seguridad de ensayos controlados aleatorios y un estudio retrospectivo de la base de datos de farmacovigilancia de la OMS.

(*Myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia in patients treated with PARP inhibitors: a safety meta-analysis of randomised controlled trials and a retrospective study of the WHO pharmacovigilance database*)

Morice PM, Leary A, Dolladille C, et al.

The Lancet Haematology 18 de diciembre de 2020

DOI: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30360-4](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30360-4)

Traducido por Salud y Fármacos

Tags: quimioterapia, inhibidores de la poli (ADP-ribosa) polimerasa, cáncer de ovario, RAM, leucemia, VigiBase

Resumen

Antecedentes: los inhibidores de la poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP) han demostrado tener una eficacia y seguridad aceptable en una variedad de neoplasias, especialmente en los cánceres de ovario. Sin embargo, han surgido preocupaciones por algunos de los eventos adversos raros y tardíos, incluyendo casos de síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda, para los cuales hay poca información.

El objetivo de este estudio fue estimar el riesgo de síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda asociado con el consumo de inhibidores de PARP, para lo que se hizo una revisión sistemática y metaanálisis de seguridad, y describir las características clínicas del síndrome mielodisplásico y de la leucemia mieloide aguda relacionada con los inhibidores de PARP que se habían notificado a la base de datos de farmacovigilancia de la OMS (VigiBase).

Métodos: revisamos sistemáticamente los ensayos controlados aleatorizados (ECA) que compararon la terapia con inhibidores de PARP versus grupos control (placebo y no placebo), en adultos (edad ≥ 18 años) tratados por cáncer. Se utilizaron las siguientes bases de datos: MEDLINE, el Registro Central de Ensayos Controlados de Cochrane y ClinicalTrials.gov, con vigilancia continua hasta el 31 de mayo de 2020. No se estableció un rango de fechas para los estudios incluidos en este análisis.

Se utilizó un proceso gradual para captar todos los eventos adversos disponibles, primero obtuvimos información sobre los casos de síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda de ClinicalTrials.gov. Si no había casos disponibles, los conseguimos de los manuscritos publicados o, posteriormente, nos comunicamos con los autores o patrocinadores correspondientes para obtener más datos.

Se excluyeron los ECA para los que no había datos disponibles en ClinicalTrials.gov, en publicaciones o que nos pudieran proporcionar los autores o patrocinadores correspondientes.

El resultado primario fue comparar el riesgo de síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda entre los participantes en ECAs que consumieron inhibidores de PARP versus los que estaban en el grupo placebo. Se utilizó un metaanálisis de efectos fijos para obtener los odds ratios (OR) de Peto con IC del 95%.

En un estudio separado de farmacovigilancia, transversal, observacional y retrospectivo, el 3 de mayo de 2020 se extrajeron de VigiBase los casos de síndrome mielodisplásico

y leucemia mieloide aguda relacionados con la terapia con inhibidores de PARP y se resumieron las características clínicas, con un énfasis especial en la duración media de la exposición al inhibidor de PARP, el período de latencia medio entre la primera exposición al fármaco y el diagnóstico, y la proporción de casos que resultaron en muerte.

Nuestra revisión sistemática y metaanálisis de seguridad se registraron en PROSPERO, CRD42020175050. Nuestro estudio de farmacovigilancia retrospectivo se registró en ClinicalTrials.gov, NCT04326023.

Resultados: las búsquedas iniciales para nuestro metaanálisis de seguridad identificaron 1617 citas y se revisaron sistemáticamente 31 ECAs para determinar su elegibilidad. Se analizaron 28 ECAs con eventos adversos disponibles (18 ECA con placebo y diez ECAs sin placebo), con 5.693 pacientes en los grupos de inhibidores de PARP y 3.406 pacientes en los grupos de control.

Según los 18 ECAs controlados con placebo (n = 7.307 pacientes), los inhibidores de PARP aumentaron significativamente el riesgo de síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda en comparación con el placebo (OR de Peto 2,63 [IC95%: 1,13–6,14], p = 0,026) sin heterogeneidad entre estudios (I² = 0%, χ^2 p = 0,91).

La incidencia del síndrome mielodisplásico y de la leucemia mieloide aguda en los grupos de inhibidores de PARP fue del 0,73% (IC95%: 0,50–1,07; I² = 0%, χ^2 p = 0,87; 21 eventos en un total de 4.533 pacientes) y entre los grupos de placebo fue de 0,47% (0,26–0,85; I² = 0%, χ^2 p = 1,00; tres eventos en un total de 2.774 pacientes).

Se consideró que los 28 ECAs tenían un riesgo de sesgo incierto.

En VigiBase, se extrajeron 178 casos: 99 de síndrome mielodisplásico y 79 de leucemia mieloide aguda relacionados con la terapia con inhibidores de PARP. En los casos con datos disponibles, la duración media del tratamiento fue de 9,8 meses (IQR 3,6–17,4; n = 96) y el período de latencia medio desde la primera exposición a un inhibidor de PARP fue de 17,8 meses (8,4–29,2; n = 58). De 104 casos que informaron el resultado final, 47 (45%) resultaron en muerte.

Interpretación: los inhibidores de PARP aumentaron el riesgo de síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda en comparación con el placebo. Estos eventos adversos tardíos y a menudo letales deben estudiarse más a fondo para mejorar su comprensión clínica, particularmente en el primer nivel de atención que es donde se da continuidad a este tipo de tratamientos.

Las fluoroquinolonas y la enfermedad aortica

Salud y Fármacos, 31 de enero de 2021

Tags: antibióticos, RAM, aneurisma, disección aórtica, infección urinaria, neumonía

El primer número de 2021 de *JAMA Surgery* incluye dos artículos sobre las fluoroquinolonas y la enfermedad aortica. En el primero, Newton y cols [1] hacen un análisis retrospectivo de la base de datos de facturas de la aseguradora MarketScan Commercial y documenta que en una muestra de 27 827 254 estadounidenses adultos (18-64 años), sin historia de aneurisma o disección aórtica previa, sin exposición reciente a antibióticos y sin hospitalización reciente. En el segundo artículo, Filiberto y Upchurch [2] hacen un comentario abogando por hacer cambios al etiquetado de las fluoroquinolonas para incluir ese efecto adverso.

A los participantes en el estudio de Newton et al [1] se les había prescrito un total de 47.596.545 recetas de antibióticos, 9,053.961 (19%) fueron fluoroquinolonas y 38,542.584 (81%) otros antibióticos. La mediana de edad (rango intercuartílico) de los adultos que surtieron una receta de fluoroquinolonas fue de 47 (36-57) años frente a 43 (31-54) años en el grupo que recibió otros antibióticos. El 61,3% de los que recibieron fluoroquinolonas eran mujeres, y entre los que recibieron otros antibióticos las mujeres representaron el 59,5%. Antes de ponderar, a los 90 días, la incidencia de aneurisma recién diagnosticado fue de 7,5 casos por 10.000 recetas de fluoroquinolonas surtidas (6.752 de 9,053.961) comparado con 4,6 casos por 10.000 recetas de otros antibióticos (17.627 de 38.542.584).

Después de ponderar las características demográficas y las comorbilidades, las fluoroquinolonas se asociaron con una mayor incidencia de formación de aneurismas (índice de riesgo [HR], 1,20; IC del 95%, 1,17-1,24). Más específicamente, las fluoroquinolonas se asociaron con una mayor incidencia de aneurisma aórtico abdominal en 90 días (HR, 1,31; IC del 95%, 1,25-1,37), aneurisma de la arteria ilíaca (HR, 1,60; IC del 95%, 1,33- 1,91) y otros aneurismas abdominales (HR, 1,58; IC del 95%, 1,39-1,79), y los adultos tuvieron más probabilidades de someterse a una reparación del aneurisma (HR, 1,88; IC del 95%, 1,44-2,46). Al estratificar por edad, todos los adultos de 35 años o más parecían tener un mayor riesgo (18-34 años: HR, 0,99 [IC 95%, 0,83-1,18]; 35-49 años: HR, 1,18 [IC 95%, 1,09-1,28]; 50-64 años: HR, 1,24 [IC 95%, 1,19-1,28]; P = 0,04). No se detectó una asociación con disecciones de la aorta ni con aneurismas de la aorta torácica; tampoco hubo diferencias por sexo, ni por la presencia de comorbilidades.

Según los autores, la FDA, basándose en 4 estudios epidemiológicos internacionales que mostraron una asociación entre el uso de fluoroquinolonas y un mayor riesgo de AA o EA, la FDA actualizó la información de seguridad para indicar que las fluoroquinolonas no deben usarse en pacientes con "mayor riesgo" de enfermedad aórtica en diciembre de 2018 [3]. Posteriormente, en 2019, se publicó un estudio que utilizó la base de datos Vigibase de la OMS y también encontró que el uso de fluoroquinolonas se asoció con un mayor riesgo de AA o EA (informe de razón de probabilidades, 2,13; IC del 95%, 1,03-4,37) [4]. Un metaanálisis de estos cinco estudios concluyó que los usuarios de fluoroquinolonas tenían un riesgo significativamente mayor de enfermedad aórtica (odds ratio ajustado, 2,23; IC del 95%, 1,80-2,77) [5].

Filiberto y Upchurch [2] reconocen que hay otros artículos en donde no se ha encontrado dicha asociación. Por ejemplo, en 2020, un estudio taiwanés de casos y controles encontró que el uso de fluoroquinolonas no se asoció con un mayor riesgo de aneurisma aórtico [AA] o enfermedad aórtica [EA], en comparación con los que consumieron otros antibióticos y después de tener en cuenta las infecciones coexistentes (razón de probabilidades, 1,01; IC del 95%, 0,82-1,24) [6]. Ese estudio citó la infección como el factor de riesgo sospechoso de AA o EA, especialmente en el caso de infección por *Salmonella*, *Staphylococcus* y *Streptococcus*.

Otro estudio estadounidense publicado en 2020 encontró un aumento en la tasa relativa de AA o EA asociada con el uso de fluoroquinolonas en la cohorte de pacientes con neumonía, pero no en la de pacientes con infección del tracto urinario [7]. Una última preocupación, dada la incidencia relativamente baja de aneurismas en el estudio de Newton et al [1], es que el uso de antibióticos en el grupo comparador podría haber inhibido la formación de aneurismas.

A pesar de todo, Filiberto y Upchurch [2] concluyen que los resultados de este gran estudio de una cohorte de residentes en EE UU sugiere que es hora de repensar una vez más el uso de esta clase de antibióticos en pacientes con o sin enfermedad aórtica. Afirman que el uso de fluoroquinolonas "debe realizarse con precaución en todos los adultos, no solo en personas de alto riesgo", y alientan a la FDA a ampliar sus advertencias.

Referencias

1. Newton ER, Akerman AW, Strassle PD, Kibbe MR. Association of fluoroquinolone use with short-term risk of development of aortic aneurysm. *JAMA Surg*. Published online January 6, 2021. doi:[10.1001/jamasurg.2020.6165](https://doi.org/10.1001/jamasurg.2020.6165)
2. Filiberto AC, Upchurch GR. Fluoroquinolones and Aortic Disease—Is It Time to Broaden the Warning? *JAMA Surg*. Published online January 6, 2021. doi:[10.1001/jamasurg.2020.6185](https://doi.org/10.1001/jamasurg.2020.6185) <https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/fullarticle/2774743>
3. US Food and Drug Administration. FDA warns about increased risk of ruptures or tears in the aorta blood vessel with fluoroquinolone antibiotics in certain patients. Published 2018. Accessed October 10, 2020. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-increased-risk-ruptures-or-tears-aorta-blood-vessel-fluoroquinolone-antibiotics>
4. Sommet A, Bénévnt J, Rousseau V, et al. What fluoroquinolones have the highest risk of aortic aneurysm? a case/non-case study in Vigibase®. *J Gen Intern Med*. 2019;34(4):502-503. doi:[10.1007/s11606-018-4774-2](https://doi.org/10.1007/s11606-018-4774-2)
5. Dai XC, Yang XX, Ma L, Tang GM, Pan YY, Hu HL. Relationship between fluoroquinolones and the risk of aortic diseases: a meta-analysis of observational studies. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20(1):49. doi:[10.1186/s12872-020-01354-y](https://doi.org/10.1186/s12872-020-01354-y)
6. Dong YH, Chang CH, Wang JL, Wu LC, Lin JW, Toh S. Association of infections and use of fluoroquinolones with the risk of aortic aneurysm or aortic dissection. Published online September 8, 2020. *JAMA Intern Med*. doi:[10.1001/jamainternmed.2020.4192](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.4192)
7. Gopalakrishnan C, Bykov K, Fischer MA, Connolly JG, Gagne JJ, Fralick M. Association of fluoroquinolones with the risk of aortic aneurysm or aortic dissection. Published online September 8, 2020. *JAMA Intern Med*. doi:[10.1001/jamainternmed.2020.4199](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.4199)

Investigación de evento adversos en pacientes tratados con finasterida: suicidios y problemas psicológicos*(Investigation of suicidality and psychological adverse events in patients treated with finasteride)*

Nguyen DD, Marchese M, Cone EB et al

JAMA Dermatol.2021;157(1):35-42. doi:10.1001/jamadermatol.2020.3385

<https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/article-abstract/2772818>

Traducido por Salud y Fármacos

Tags: salud mental, alopecia, suicidio, hiperplasia de próstata, depresión, ansiedad

Resumen

Importancia: Sigue habiendo controversia en torno a los eventos adversos de la finasterida, un fármaco utilizado en el tratamiento de la alopecia y la hiperplasia benigna de próstata (HPB). En 2012, comenzaron a surgir informes de hombres que habían usado finasterida e intentaron suicidarse o lo consiguieron.

Objetivo: Analizar la asociación entre las tendencias suicidas (ideación, intento y suicidio consumado) y eventos adversos de tipo psicológico (depresión y ansiedad) con el uso de finasterida.

Diseño, entorno y participantes: Este estudio de farmacovigilancia de casos y no casos utilizó un análisis de desproporcionalidad (diseño de casos y no casos) para detectar las señales de reacciones adversas de interés asociadas con el consumo de finasterida que se habían notificado en Vigibase, la base global de informes individuales de problemas de seguridad de la Organización Mundial de la Salud. Para explorar la fuerza de la asociación, se utilizó el odds ratio informado (ROR), una medida indirecta de asociación que se utiliza en el análisis de desproporcionalidad.

Se hicieron muchos análisis de sensibilidad, incluyendo la estratificación por indicación (HPB y alopecia) y edad (≤ 45 y > 45 años); se compararon las señales de seguridad de la finasterida con las de otros fármacos con diferentes mecanismos de acción pero utilizados para indicaciones similares (minoxidil para la alopecia y clorhidrato de tamsulosina para la HPB); se comparó la finasterida con otro fármaco que tiene un mecanismo de acción y un perfil similar de efectos adversos (dutasterida); y se compararon los informes de suicidio antes y después de 2012. Los datos se obtuvieron en junio de 2019 y se analizaron del 25 de enero al 28 de febrero de 2020.

Exposiciones: Se informa el uso de finasterida.**Principales resultados y medidas:** Suicidio y eventos adversos de tipo psicológico.

Resultados: Vigibase contenía 356 informes de tendencias suicidas y 2.926 informes de eventos adversos de tipo psicológico (un total de 3.282 eventos adversos de interés) en usuarios de finasterida (3.206 hombres [98,9%]; 615 de 868 [70,9%] que informaron la edad tenían entre 18 y 44 años). Entre los usuarios de finasterida, se detectó una señal de desproporcionalidad significativa para el suicidio (ROR, 1,63; IC del 95%, 1,47-1,81) y para eventos adversos psicológicos (ROR, 4,33; IC del 95%, 4,17-4,49). No se detectaron señales de este tipo asociadas con otros fármacos con diferentes mecanismos de acción e indicaciones similares, ni con fármacos que tenían mecanismos y perfiles de efectos adversos similares.

En los análisis de sensibilidad, se detectaron señales de desproporcionalidad significativas para los pacientes más jóvenes (ROR, 3,47; IC del 95%, 2,90-4,15) y para aquellos con alopecia (ROR, 2,06; IC del 95%, 1,81-2,34), indicando un aumento de la tendencia suicida; estas señales no se detectaron entre los pacientes mayores con HPB. Los análisis de sensibilidad también mostraron que los informes de estos eventos adversos aumentaron significativamente después de 2012 (ROR, 2,13; IC del 95%, 1,91-2,39).

Conclusiones y relevancia. En este estudio de farmacovigilancia de casos y no casos, se encontraron ROR significativas para el suicidio y eventos adversos de tipo psicológico entre los pacientes menores de 45 años que usaron finasterida para la alopecia. Los análisis de sensibilidad sugieren que estas señales desproporcionadas de eventos adversos pueden deberse a que se alentó a informar y / o pacientes más jóvenes que son más vulnerables a los efectos adversos de la finasterida. Hay que seguir estudiando esta asociación.

Encuentran cinco medicamentos no aprobados en los suplementos para la mejora cognitiva*(Five unapproved drugs found in cognitive enhancement supplements)*

Cohen PA, Avula B, Hong Wang Y, Zakharevich I, Khan I

Neurology Clinical Practice, 23 de septiembre de 2020,

DOI: <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000960>

Tags: adulteración, nootrópicos, omberacetam, aniracetam, fenilracetam, oxiracetam

Resumen

Objetivo. Identificar la presencia de fármacos no aprobados en los suplementos dietéticos de venta libre comercializados para mejorar la memoria y la función cognitiva.

Métodos. Se hizo una búsqueda en dos bases de datos de suplementos para identificar a los productos que según la etiqueta contenían omberacetam, aniracetam, fenilracetam u oxiracetam, cuatro medicamentos no aprobados para uso

humano en EE UU. Los productos se compraron en línea y se analizaron utilizando métodos no dirigidos de cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas con analizadores de triple cuadrupolo y de tiempo de vuelo.

Resultados. En los 10 productos analizados, se detectaron omberacetam y aniracetam junto con tres medicamentos adicionales no aprobados (es decir, phenibut, vinpocetina y picamilon). Al consumir las porciones recomendadas, los consumidores podrían estar expuestos a dosis farmacológicas de medicamentos, incluyendo un máximo de $40,6 \pm 0,4$ mg de omberacetam (la dosis farmacológica típica es de 10 mg), $502 \pm 0,8$ mg de aniracetam (dosis farmacológica típica 200-750

mg), $15,4 \pm 0,3$ mg de phenibut (dosis farmacológica típica de 250 a 500 mg), $4,3 \pm 0,1$ mg de vinpocetina (dosis farmacológica típica de 5 a 40 mg) y $90,1 \pm 0,7$ mg de picamilon (dosis farmacológica típica de 50 a 200 mg). Varios de los medicamentos detectados no se mencionaban en la etiqueta y varios de los medicamentos declarados no se detectaron en los productos. En el caso de los productos con las cantidades de medicamento indicadas en las etiquetas, el 75% (9/12) de las cantidades declaradas eran inexactas. Los consumidores podrían estar expuestos a dosis hasta cuatro veces superiores a las dosis farmacéuticas y hasta cuatro medicamentos no aprobados al usar cada uno de estos productos.

Conclusiones. Los suplementos de venta libre para la mejora cognitiva pueden contener múltiples medicamentos no aprobados. Se desconocen los efectos para la salud de consumir combinaciones no estudiadas de medicamentos no aprobados en dosis impredecibles y sin supervisión médica.

Nota de Salud y Fármacos: a este tipo de suplementos también se los conoce como nootrópicos. Los residentes en EE UU gastan anualmente US\$600 millones en este tipo de sustancias. Todos los productos analizados contenían omberacetam, un análogo del piractam que se comercializa en

Rusia para tratar las lesiones traumáticas del cerebro, los trastornos afectivos y la enfermedad cerebrovascular. Phenibut es un medicamento de venta con receta que está disponible en Rusia para tratar la ansiedad, el insomnio, la abstinencia de alcohol y otros problemas. Picamilon es un agonista del ácido gamma-aminobutírico utilizado en Rusia para tratar la isquemia cerebrovascular, los trastornos del estado de ánimo y la abstinencia de alcohol. La vinpocetina se usa en Alemania, Rusia y China para el derrame cerebral y el deterioro cognitivo. En 2019, la FDA emitió una alerta diciendo que las mujeres en edad reproductiva no debían utilizar vinpocetina.

Se desconocen los riesgos de usar productos específicos, pero los medicamentos encontrados en este estudio se han asociado con efectos adversos, incluyendo aumento y disminución de la presión arterial, insomnio, agitación, dependencia, sedación, hospitalización e intubación, dijeron los investigadores.

Se debería recomendar a los pacientes que no utilicen estos productos de venta libre, pues no hay información sobre su seguridad y/o eficacia. La FDA no puede impedir la comercialización de estos medicamentos, pero si puede intervenir si descubren información incorrecta en las etiquetas. Sería deseable que la FDA mejorara la regulación de este tipo de productos.

Solicitudes y retiros del mercado

Acetato de ulipristal. **El PRAC recomienda revocar la autorización de comercialización de Esmya® (acetato de ulipristal 5 mg comprimidos) debido al riesgo de daño hepático grave**

AEMPS, 7 de septiembre de 2020

<https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2020-seguridad-1/el-prac-recomienda-revocar-la-autorizacion-de-comercializacion-de-esmya-acetato-de-ulipristal-5-mg-comprimidos-debido-al-riesgo-de-dano-hepatico-grave/>

- La relación beneficio-riesgo de Esmya® (ulipristal 5 mg comprimidos) se considera desfavorable para todas las indicaciones autorizadas, debido al riesgo de lesión hepática grave.
- En base a ello el PRAC ha recomendado revocar la autorización de comercialización de Esmya® en la Unión Europea.

Ver el texto completo en el enlace que aparece en el encabezado.

Solicitudes y cambios al etiquetado /ficha técnica

Dimetilfumarato (Tecfidera®): nuevas recomendaciones para prevenir el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

AEMPS, 6 de noviembre de 2020

<https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2020-seguridad-1/dimetilfumarato-tecfidera-nuevas-recomendaciones-para-prevenir-el-riesgo-de-leucoencefalopatia-multifocal-progresiva-lmp/>

- Se han identificado casos de LMP en pacientes con linfopenia leve tratados con Tecfidera, por lo que se han actualizado las recomendaciones de control y prevención de este riesgo
- Las nuevas recomendaciones incluyen nuevas pautas en cuanto a la vigilancia del recuento de linfocitos o suspensión de tratamiento, basadas en la severidad de la linfopenia y en factores de riesgo adicionales como la duración del tratamiento, tratamientos inmunosupresores previos y reducción de linfocitos CD4+ y CD8+

- Se contraindica el uso de Tecfidera en caso de sospecha o confirmación de LMP

Ver el texto completo en el enlace que aparece en el encabezado.

⚠Dolutegravir y riesgo de defectos del tubo neural: actualización de la información sobre su uso durante el embarazo

AEMPS, 11 de noviembre de 2020

<https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2020-seguridad-1/dolutegravir-y-riesgo-de-defectos-del-tubo-neural-actualizacion-de-la-informacion-sobre-su-uso-durante-el-embarazo/>

- Los últimos datos disponibles indican que el uso de dolutegravir durante el primer trimestre de embarazo no se asocia a un mayor riesgo de defectos del tubo neural que el que presentan otros medicamentos para el tratamiento de la infección por VIH.

- Por ello, se han eliminado las restricciones y recomendaciones establecidas anteriormente en relación con el uso de dolutegravir durante el primer trimestre de embarazo.
- No obstante, no se puede descartar totalmente que dolutegravir tenga este riesgo asociado, por lo que se recomienda a los profesionales sanitarios:
 - aconsejar sobre el uso de métodos anticonceptivos eficaces a las mujeres con capacidad de gestación que vayan a iniciar, o ya estén siguiendo tratamiento con dolutegravir.
 - Valorar la conveniencia de cambiar a otra alternativa terapéutica en caso de que se produzca un embarazo durante el tratamiento.

Ver el texto completo en el enlace que aparece en el encabezado.

Erenumab ¿Nueva preocupación de seguridad de un fármaco para la migraña? (*New Safety Concern for Migraine Drug?*)

Judy George

MedPage Today, 20 de enero de 2021

<https://www.medpagetoday.com/neurology/migraines/90805>

Traducido por Juan Marco Bonsignore

Tags: RAM, erenumab, hipertensión, cefalea, Aimovig, fremanezumab, Ajovy, galcanezumab, Emgality, eptinezumab, Vyepti.

FDA: se ha detectado hipertensión en algunos pacientes tratados con erenumab.

Un análisis de poscomercialización realizado por la FDA indicó que el fármaco erenumab (Aimovig), para prevenir la migraña se ha asociado con hipertensión arterial (HTA).

De un total de 61 casos de HTA asociada al erenumab que se han reportado a la *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS, por sus siglas en inglés), 41 fueron eventos graves, según el criterio regulatorio, incluyendo siete casos que requirieron hospitalización, informó Supray Saely, PharmD y sus colegas del Centro para evaluación de fármacos e investigación de la FDA (Center for Drug Evaluation and Research) en Silver Spring, Maryland.

Alrededor de la mitad de los 61 casos incluyeron cifras de presión arterial antes de iniciar el tratamiento. En estos pacientes, el aumento de la tensión arterial sistólica media fue de 39 mmHg y el aumento de la tensión arterial diastólica de 28 mmHg.

“La asociación temporal observada en nuestras series de casos indica que erenumab puede causar un marcado aumento de la tensión arterial en personas con o sin historia de HTA”, escribieron Saely y sus colegas en *Headache*. “En los pacientes que estudiamos, el efecto adverso puede aparecer poco después de la primera vez que se utiliza erenumab y puede tener relevancia clínica, como se ha visto en los 27 casos en que se ha documentado la necesidad de hacer una intervención farmacológica, o de acudir al servicio de emergencias, o de hospitalización”.

“En base a nuestros descubrimientos se modificó la información para la prescripción del erenumab (Aimovig) y en el apartado de Advertencias y precauciones se incluyó a la

HTA”, añadieron. El erenumab, el primero de una clase relativamente nueva de fármacos que se han aprobado para la prevención de la migraña, es un anticuerpo monoclonal diseñado para bloquear el receptor del péptido relacionado con el gen de la calcitonina. Este péptido es un potente vasodilatador y se cree que la disfunción vascular tiene un rol importante en la migraña. Desde la aprobación de erenumab en abril de 2018, se han lanzado al mercado otros tres anticuerpos monoclonales contra este péptido para la prevención de la migraña: fremanezumab (Ajovy), galcanezumab (Emgality) y eptinezumab (Vyepti).

En los programas de desarrollo de anticuerpos monoclonales no se han informado casos de HTA, indicó el investigador especializado en migrañas Peter Goadsby, MBBS del King's College London en Inglaterra y de la University of California en San Francisco. “Este nuevo informe no refleja lo sucedido durante los ensayos”, le contó a MedPage Today. “Los ensayos tienen la ventaja obvia de que el monitoreo es más cercano; y la ventaja FAERS es que la captación es más amplia”.

Inicialmente solo se había medido la presión arterial a 30 de los 61 casos FAERS, “por lo que es complejo”, señaló Goadsby. “No queda claro si no se registraron los datos o si simplemente no estaban disponibles”, agregó. “A un paciente con migraña e hipertensión primero se le tratará esta última, ya que la hipertensión puede empeorar la migraña”.

Detalles del análisis

El análisis FAERS evaluó los informes de HTA asociada al erenumab que se reportaron entre el 17 de mayo de 2018 y el 30 de abril de 2020. La HTA se definió como todo tratamiento farmacológico nuevo, o como cada visita a la sala de emergencias o cada hospitalización por un caso nuevo o por empeoramiento de una HTA existente, o cuando se informó una presión sistólica de 140 mmHg, o sistólica elevada, o una diastólica de 90 mmHg o más, con o sin medidas basales. “Nuestra definición de caso se diseñó para identificar casos de HTA con o sin disfunción orgánica (es decir, HTA asociada con síntomas o signos que requieran atención médica)”, afirmaron los investigadores.

Treinta casos de los que figuraban en la base de datos de FAERS contaban con una medición basal de la presión arterial y para 28 había mediciones de tensión arterial al inicio y de su evolución. La mediana de la medición al inicio fue de 120 mmHg para la sistólica y de 78 mmHg para diastólica; la mediana de las mediciones de evolución fue de 159 mmHg para la sistólica y 102 mmHg para diastólica.

En general, el 44% (27 de los 61 casos) requirieron tratamiento para la hipertensión, ya sea como consecuencia de una prescripción médica, de una visita a la sala de emergencias o de una hospitalización. En 41 casos se informaron resultados graves, incluyendo siete que requirieron hospitalización, cuatro que resultaron en incapacitación, dos que se informaron como una amenaza para la vida y 34 se clasificaron como “otros resultados graves”. Se informaron muy pocos detalles sobre estos casos. No se informó ningún caso de muerte.

En el 46% de los casos, la HTA ocurrió durante la semana después de administrar la primera dosis de erenumab. Casi un tercio (31%) de todos los casos tenían historia de hipertensión preexistente.

En 2019, un análisis de un grupo de cuatro estudios controlados con placebo, con 2.443 pacientes con migraña, analizó la seguridad vascular de erenumab y no detectó diferencias en los cambios de tensión arterial entre el grupo placebo y el tratado con erenumab. “Es importante señalar que estos cuatro estudios excluyeron a los pacientes mayores [≥ 65 años], a los pacientes con HTA poco controlada, y a los pacientes con enfermedades cardiovasculares”, indicaron Saely y sus colegas.

En este momento, una extensión de un ensayo abierto y aleatorio con erenumab de 5 años de duración no ha mostrado cambios relevantes en el promedio de la tensión arterial o en la frecuencia cardíaca al finalizar el estudio. Messound Ashina, MD, PhD de la University of Copenhagen y sus colegas señalaron en el *European Journal of Neurology* que “el promedio de la tensión arterial sistólica fue de 118 mmHg al inicio y de 121 mmHg en el seguimiento preventivo; y el promedio de la tensión arterial diastólica fue de 75 mmHg al inicio y de 78 mmHg durante el seguimiento preventivo”. “Se observaron cambios similares en el análisis del cambio de la tensión arterial respecto al inicio”.

“Incentivar más estudios”

Los datos de FAERS pueden ser diferentes porque los participantes en los ensayos difieren de las personas que reciben erenumab en el mundo real, afirmó Elizabeth Loder, MD, MPH, del Brigham and Women’s Hospital y Harvard Medical School, ambos en Boston. En la extensión del ensayo abierto, por ejemplo, “solo alrededor de la mitad de los participantes permanecieron en el estudio durante los 5 años”, indicó.

“También puede haber una diferencia en el umbral para atribuir un evento al tratamiento”, Loder le dijo a MedPage Today. “En el estudio, los investigadores determinaron si los eventos adversos se podrían atribuir al tratamiento en estudio, mientras que en la vida real hubiera sido el paciente o el médico quien hubiera tomado esa determinación”. Las personas elegidas para los ensayos tienden a ser más saludables y a tener menos comorbilidades que aquellas que reciben tratamientos en el mundo real, añadió.

La HTA podría ser un efecto de clase y no una complicación específica del erenumab, observó Loder. “Dado que los otros tratamientos con anticuerpos se comercializaron después que el erenumab, el que hayan menos o no hayan informes para ellos se debe a que el período de tiempo ha sido demasiado corto para que se acumulen”, afirmó. “Erenumab fue el primero de los anticuerpos monoclonales bloqueadores del receptor del péptido relacionado con el gen de la calcitonina en comercializarse y, por lo tanto, ha acumulado el número más alto de informes FAERS”.

FAERS es un sistema de informes espontáneo con limitaciones inherentes, indicaron Saely y sus colegas. “Realizamos un análisis detallado de los casos, incluyendo si había una asociación causal fármaco-evento, utilizando la información de la narrativa de los casos FAERS (que no está disponible al público en la base de datos de FAERS), pero los informes eran de calidad variable y no todos aportaban la misma cantidad en la información, lo que en algunos casos limitó el análisis de los factores específicos de riesgo de HTA de los pacientes”, escribieron.

El estudio FAERS “nos recuerda que quienes padecen migrañas pueden tener comorbilidades y es aconsejable tener una perspectiva más amplia cuando los tratamos”, afirmó Goadsby. “Alentará más informes, por lo que, si realmente es un problema, se podrá hacer un mejor seguimiento”.

Judy Geroche cubre las noticias de neurología y neurociencia para MedPage Today, escribe acerca del envejecimiento del cerebro, el Alzheimer’s, la demencia, la esclerosis múltiple, las enfermedades inusuales, epilepsia, autismo, dolores de cabeza, ACV, Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, contusiones, encefalopatía traumática crónica, sueño, dolor y más.

Saely y coautores revelaron no tener relaciones con la industria.

Referencia

Saely S, et al “*Hypertension: A new safety risk for patients treated with erenumab*”. Headache 2021; DOI: 10.1111/head.14051.

Reacciones Adversas

Diabetes mellitus asociada al uso crónico de antipsicóticos atípicos

Vallejos Narváez AA, Chamorro GA, Rodríguez López LM *Revista médica Risaralda* 2020; 26 (2)
http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0122-06672020000200148&script=sci_abstract&tlng=en

Resumen

Los agentes antipsicóticos son considerados como el principal tratamiento farmacológico para el manejo de mantenimiento y el tratamiento de casos agudos de la esquizofrenia y otros trastornos mentales. Estos medicamentos están clasificados en dos grupos: los antipsicóticos de primera generación o antipsicóticos típicos (AT) y los antipsicóticos de segunda generación o antipsicóticos atípicos (AA). En relación con el uso de los antipsicóticos típicos (AT), se han descrito importantes efectos adversos, sobre todo síntomas extrapiramidales (EPS), lo cual ha relegado su uso y fomenta el mayor empleo en la práctica clínica de los antipsicóticos

atípicos (AA) gracias a la adecuada efectividad clínica demostrada hasta el momento. Sin embargo, estos medicamentos están asociados con diferentes alteraciones metabólicas, entre las cuales se encuentra un mayor riesgo de diabetes; para lo cual se han propuesto varios mecanismos etiopatogénicos. En esta revisión narrativa, se presenta un resumen actualizado de la literatura de los últimos 5 años sobre el uso de antipsicóticos atípicos y la diabetes mellitus tipo 2, haciendo énfasis en las diferentes hipótesis reportadas hasta el momento que involucran el aumento de peso y diferentes efectos mediados por hormonas, receptores de neurotransmisores y neuropéptidos que impactan en la génesis de los estados hiperglucémicos y de insulinoresistencia.

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

Trastornos electrolíticos inducidos por fármacos y sustancias tóxicas

Chinchilla-Escobar E, Pérez-Madrid H, Jiménez-Ospina L et al.

Medicina y Laboratorio, 2021; 25 (1)<https://medicinaylaboratorio.com/index.php/myl/article/view/352>**Resumen**

Las enfermedades pueden generar un desequilibrio de electrolitos como parte de su fisiopatología, al igual que los medicamentos usados crónicamente y algunas sustancias tóxicas disponibles en nuestro medio. A pesar de todos los datos estadísticos existentes, la incidencia global de los trastornos electrolíticos secundarios a fármacos o sustancias tóxicas permanece desconocida, y, posiblemente, subregistrada; por lo tanto, el objetivo de esta revisión es analizar los trastornos electrolíticos que causan algunos medicamentos y sustancias tóxicas, y describir el mecanismo a través del cual se producen las alteraciones, en particular, del sodio, potasio, magnesio, calcio y fósforo, con el fin de alertar a los profesionales de la salud en el momento de enfrentarse a este tipo de condiciones en su práctica clínica. El conocimiento de los efectos adversos relacionados con medicamentos y tóxicos es importante para prevenir, identificar y gestionar de forma eficaz, complicaciones que son potencialmente peligrosas. Esta revisión pretende ser un referente de apoyo para los profesionales de la salud en estas situaciones.

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

🌀Fingolimod (▼ Gilenya): nuevas recomendaciones para prevenir el riesgo de daño hepático

AEMPS, 6 de noviembre de 2020

<https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2020-seguridad-1/fingolimod-gilenya-nuevas-recomendaciones-para-prevenir-el-riesgo-de-dano-hepatico/>

- Se han identificado casos de daño hepático, incluidos cuadros graves que requirieron trasplante, en pacientes tratados con fingolimod (Gilenya).
- Es necesario por tanto realizar pruebas de función hepática, antes, durante y después del tratamiento.
- Ante la aparición de síntomas de lesión hepática se debe realizar determinación de enzimas hepáticas y bilirrubina. Si se confirma daño hepático significativo se interrumpirá el tratamiento.
- En ausencia de síntomas de lesión hepática, ante aumentos de transaminasas de al menos 5 veces el LSN, o de al menos 3 veces el LSN asociado con un aumento de la bilirrubina sérica, se deberá interrumpir el tratamiento.
- Es importante indicar a los pacientes que consulten con su médico en caso de que aparezcan síntomas sugestivos de lesión hepática durante el tratamiento.

Ver el texto completo en el enlace que aparece en el encabezado.

Fluoroquinolonas de uso sistémico o inhalado: riesgo de insuficiencia valvular y regurgitación cardíaca

AEMPS, 30 de septiembre de 2020

<https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2020-seguridad-1/fluoroquinolonas-de-uso-sistémico-o-inhalado-riesgo-de-insuficiencia-valvular-y-regurgitacion-cardiaca/>

- Las fluoroquinolonas de administración sistémica o inhalada pueden aumentar el riesgo de insuficiencia valvular y regurgitación cardíaca.
- En pacientes con riesgo de desarrollar estas reacciones adversas, sólo se prescribirán antibióticos fluoroquinolónicos de administración sistémica o inhalada tras evaluar los riesgos potenciales frente a los beneficios esperados y una vez consideradas otras opciones terapéuticas.
- Los médicos deben informar a estos pacientes de los síntomas sugestivos de regurgitación o insuficiencia valvular cardíaca para que soliciten atención médica inmediata en caso de presentarlos.

Ver el texto completo en el enlace que aparece en el encabezado.

Moxifloxacino. Alerta a profesionales de la salud sobre los riesgos asociados con el uso intraocular de moxifloxacino empleando medicamentos del mercado no aprobados para esa vía de administración.

CIMUN, 3 de noviembre de 2020

<http://cimuncol.blogspot.com/2020/11/alerta-profesionales-de-la-salud-sobre.html>

La FDA emitió una alerta sanitaria acerca del uso intraocular del moxifloxacino el 12 de agosto de 2020 advirtiendo sobre la aparición del síndrome tóxico del segmento anterior (TASS por sus siglas en inglés) en pacientes que previamente les fue administrado moxifloxacino tópico oftálmico por vía intraocular, práctica común entre los profesionales de la salud, en una indicación no aprobada por la FDA como lo es en la profilaxis de endoftalmitis asociado con cirugía de cataratas. Según los casos reportados por la FDA, los efectos tóxicos se presentan luego de la administración intraocular de Moxifloxacino re-empacado o diluido de productos cuya vía de administración corresponde a la vía tópica ocular y aunque cuentan con aprobación de la FDA para su comercialización, la indicación y vía de administración aprobada no corresponde a la forma de uso empleada.

El moxifloxacino es un antibiótico bactericida de amplio espectro del grupo de las fluoroquinolonas de cuarta generación, empleado en el tratamiento de infecciones bacterianas. A nivel clínico se emplea en el tratamiento de infecciones del tracto urinario y reproductivo, neumonía, sinusitis bacteriana y exacerbación de bronquitis crónica. El mecanismo de acción se basa en la inhibición de las topoisomerasas II, necesarias en el desenrollamiento del ADN requerido para el control de síntesis de proteínas y replicación celular. Los efectos adversos más frecuentes corresponden a diarrea, dolor abdominal, vómito, dolor de cabeza y malestar vaginal. Las soluciones tópicas de moxifloxacino se emplean en el tratamiento de infecciones bacterianas oculares (conjuntivitis bacteriana) y se debe prestar atención a reacciones de hipersensibilidad contra las quinolonas.

La etiología del síndrome tóxico del segmento anterior está directamente relacionada con un excipiente, la goma xantán. Este excipiente se encuentra en algunas formulaciones del medicamento por vía tópica ocular en los cuales no está contemplada la vía de administración intraocular, cuando la goma entra en contacto con el segmento anterior del ojo se origina la reacción inflamatoria, ya que los tejidos del

segmento anterior son muy sensibles a sustancias de carácter tóxico. La intensidad de la inflamación es consistente con el tipo de toxina y el tiempo de contacto puede conducir a la ruptura de la barrera hemato-acuosa y el daño de la capa de células endoteliales de la córnea, el iris o la red trabecular

[Ver el texto completo en el enlace que aparece en el encabezado.](#)

Precauciones

Inhibidores de la bomba de protones y diabetes

Salud y Fármacos, 30 de enero de 2020

Tags: RAM, esomeproazol, Nexium, lansoparazol, Prevacid, omeprazol, Prilosec

El 25 de octubre de 2020, Lawyers and Settlements publicaron una nota diciendo que según un estudio, los consumidores de inhibidores de la bomba de protones tienen mayor riesgo de desarrollar diabetes que quienes no los consumen [1]. A continuación, resaltamos los puntos más importantes.

Los expertos en salud dicen que la diabetes tipo 2 es una epidemia global que contribuye a un aumento de la enfermedad cardiovascular y de las enfermedades crónicas. Los inhibidores de la bomba de protones incluyen marcas como Prilosec y Nexium, y figuran entre los 10 medicamentos de mayor uso a nivel global. A nivel global se surten anualmente 100 millones de recetas, y 20 millones de residentes en EE U consumen esomeproazol (Nexium), lansoparazol (Prevacid) o omeprazol (Prilosec).

Se tiende a considerar que estos productos son seguros, pero su uso a largo plazo se ha asociado a una serie de eventos adversos, incluyendo fracturas óseas, enfermedad renal crónica, infecciones intestinales y cáncer gástrico; y ahora con diabetes.

Un estudio reciente publicado en *Gut*, ha documentado que los inhibidores de la bomba de protones se asocian a diabetes tipo 2, y según los científicos eso puede deberse a que alteran el microbioma o flora intestinal (tanto el tipo como la cantidad de bacterias). A nivel poblacional estos productos pueden afectar más el microbioma que otros medicamentos de uso frecuente como los antibióticos.

Los autores del estudio analizaron lo sucedido con casi 205.000 participantes en tres estudios nacionales: US Nurses' Health Study (NHS), el NHS II, Health Professionals Follow-up Study (HPFS). El NHS y NHS II investigaron los factores de riesgo para las enfermedades crónicas entre las mujeres; y el HPFS hizo lo mismo en hombres.

Se preguntó a los participantes si habían consumido inhibidores de la bomba de protones de forma regular (al menos dos veces por semana) durante los dos años previos a la encuesta. Más de 10.000 participantes desarrollaron diabetes tipo 2 durante el estudio. Sin tener en cuenta otros factores externos, el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 entre los consumidores de inhibidores de la bomba de protones fue 7,44 por cada 1.000 personas comparado con 4,32 por 1.000 personas que los consumieron.

En 2014, la prevalencia global de diabetes tipo 2 era de 8,5%; y los consumidores de inhibidores de la bomba de protones tenían un 24% más de riesgo que los que no los consumieron. El riesgo de desarrollar diabetes aumenta con la duración del consumo: el consumo durante menos o dos años aumenta el riesgo de desarrollar diabetes en un 5%, pero cuando se consumen durante más de dos años aumenta un 26%. Además, el riesgo disminuye cuanto más tiempo transcurra desde el cese del consumo.

Según los investigadores, los médicos deberían considerar los beneficios y riesgos de prescribir estos medicamentos; y recomendaron hacer análisis periódicos de glucosa en sangre a los que tengan que consumirlos regularmente.

Referencia

1. Lawyers and Settlements, Regular acid-reflux drug use linked to higher risk of type 2 diabetes, 25 de octubre de 2020 <https://www.lawyersandsettlements.com/legal-news/proton-pump-inhibitors-gastric-cancer-ppi/regular-acid-reflux-drug-use-linked-higher-risk-of-type-2-diabet-23318.html>

Mayor riesgo de eventos adversos por consumo de trimetropin-sulfametoxazol entre pacientes con lupus

Salud y Fármacos, 30 de enero de 2020

Tags: RAM, lupus eritematoso sistémico, neumonía por pneumocystis, anticuerpos anti Sm, autoinmunes

Stacy Adams informó sobre las presentaciones realizadas durante la Reunión Anual de la Sociedad Estadounidense de Reumatología en Healio [1], y en noviembre de 2020 hizo eco a una presentación sobre los efectos adversos del trimetropim-sulfametoxazol en los pacientes con lupus.

Según su informe y el resumen de la presentación [2], los pacientes con lupus eritematoso sistémico que tienen anticuerpos anti-SM, tienen un mayor riesgo de sufrir reacciones adversas cuando reciben tratamiento preventivo con trimetropim-sulfametoxazol que los otros pacientes con enfermedades del tejido conectivo. Sin embargo, los investigadores dijeron que no se debe dejar de tratar a los pacientes que requieren este tipo de tratamiento, sobre todo si se trata de pacientes de alto riesgo en los que hay que prevenir la neumonía por pneumocystis, porque esta podría ser mortal; y recomendaron monitorear a estos pacientes de cerca por si aparecen eventos adversos, y comenzar el tratamiento a dosis bajas e ir incrementándolas gradualmente.

Investigaciones previas ya habían documentado una asociación entre el lupus y las reacciones adversas al trimetropim-sulfametoxazol, pero los investigadores del National Centre for

Global Health and Medicine de Tokio quisieron comprobar si se confirmaba en su propio hospital.

Los investigadores identificaron las historias clínicas de los pacientes con enfermedades del tejido conectivo que recibieron trimetoprim-sulfametoxazol para prevenir la neumonía por pneumocystis entre enero 2009 y abril 2020. Se obtuvo una línea de base antes de empezar el tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol. Se excluyó a los pacientes con VIH y a los que no experimentaron eventos adversos, pero recibieron trimetoprim-sulfametoxazol durante los 30 posteriores al inicio del tratamiento preventivo.

La muestra incluyó a 427 pacientes con las siguientes enfermedades: lupus eritematoso sistémico (n=164), polimiositis o dermatomiositis (n=83), síndrome de Sjögren (n=25), esclerosis sistémica (n=22), enfermedad mixta del tejido conectivo (n=11), granulomatosis eosinofílica con poliangitis (n=17), granulomatosis con poliangitis (n=22), poliangitis microscópica (n=46), poliarteritis nodosa (n=10), arteritis de Takayasu (n=7) y arteritis de células gigantes (n=20).

Un total de 40 pacientes experimentaron eventos adversos, incluyendo trombocitopenia (n=10), erupción cutánea (n=9), función hepática anormal (n=7), fiebre (n=7), y otros (n=12). Los pacientes con otras enfermedades del tejido conectivo tuvieron una prevalencia de eventos adversos inferior a la de los pacientes con lupus (6,9% vs 13,4%), el odds ratio de los pacientes con lupus fue de 2,12 (IC 95%: 1,05-4,35).

Se hicieron análisis uni y multivariados para identificar los factores de riesgo de experimentar una reacción adversa entre los pacientes con lupus. En el análisis univariado se identificaron los siguientes factores: ser positivo al análisis de anticuerpos anti Sm (OR = 5,44; 95% CI, 1,93-16,06); anticuerpos anti-RNP (OR = 3,19; 95% CI, 1,11-10,02) y anticuerpos anti-Ro/SS-A (OR = 2,87; 95% CI, 1,06-7,77). En el análisis multivariado solo la presencia de anticuerpos anti-SM estuvo asociada a un aumento del riesgo de eventos adversos (OR = 3,34; 95% CI, 1,10-11,10)

Referencias

- Adams, SE. Risk for adverse events from trimethoprim-sulfamethoxazole higher in patients with lupus. Healio, 6 de noviembre de 2020.
<https://www.healio.com/news/rheumatology/20201106/risk-for-adverse-events-from-trimethoprim-sulfamethoxazole-higher-in-patients-with-lupus>
- Shinji Izuka, Hiroyuki Yamashita, Yuko Takahashi and Hiroshi Kaneko. 1830: Adverse Drug Reactions to Trimethoprim-sulfamethoxazole as a Prophylactic Agent Against Pneumocystis Pneumonia in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: anti-Sm Antibody as a Possible Risk Factor
<https://www.eventscribe.com/2020/ACRCConvergence/fsPopup.asp?Mode=presInfo&PresentationID=786005>

La FDA advierte a los consumidores que eviten ciertos productos para mejorar el desempeño masculino y bajar de peso que se venden en Amazon, eBay y otros minoristas debido a ingredientes farmacéuticos ocultos potencialmente peligrosos

FDA, 17 de diciembre de 2020

https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/la-fda-advierte-los-consumidores-que-eviten-ciertos-productos-para-mejorar-el-desempeno-masculino-y?utm_medium=email&utm_source=govdelivery

Tags: función sexual masculina, suplementos, sildenafil, sildenafilo, tadalafil, vardenafil, sibutramina, desmetilsibutramina, fenoltaleína y/o fluoxetina

La FDA advierte a los consumidores que no utilicen casi 50 productos para mejorar el desempeño masculino o bajar de peso que se ha descubierto que contienen ingredientes ocultos y pueden presentar un riesgo significativo para la salud. La FDA compró estos productos en Amazon y eBay, y las pruebas realizadas por la agencia encontraron que los productos contienen ingredientes farmacéuticos activos que no aparecen en sus etiquetas, incluyendo algunos con ingredientes que se encuentran en medicamentos recetados. Estos productos pueden causar efectos secundarios potencialmente graves y pueden interactuar con medicamentos o suplementos dietéticos que el consumidor esté tomando.

A pesar de las advertencias de la FDA a los consumidores sobre productos similares durante la última década, la agencia continúa encontrando productos potencialmente peligrosos disponibles para su compra en internet, incluso en mercados en línea como Amazon y eBay, así como en tiendas minoristas. La agencia insta a los consumidores a tener cuidado al comprar o consumir estos productos.

"Proteger la salud y seguridad de los estadounidenses es la máxima prioridad de la FDA, y seguiremos estando atentos e informando sobre los productos y las empresas que ponen en riesgo a los consumidores estadounidenses", dijo Donald D. Ashley, JD, director de la Oficina de Cumplimiento del Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos de la FDA. "Aunque la FDA ha participado en conversaciones con los mercados en línea como Amazon y eBay sobre estas cuestiones en el pasado, creemos que pueden hacer más para proteger a los consumidores de estos productos fraudulentos y potencialmente peligrosos. Seguimos instando a las tiendas, sitios web y mercados en línea, como Amazon y eBay, a que tomen las medidas adecuadas para proteger al público estadounidense al no vender o facilitar la venta de productos ilegales regulados por la FDA".

Los 26 productos que la FDA compró en Amazon y 20 de los 25 productos, o el 80% comprados en eBay, contenían ingredientes farmacéuticos activos no declarados. Las pruebas de laboratorio de la FDA encontraron que los productos contenían varios ingredientes activos no declarados, incluyendo sildenafil, tadalafil, vardenafil, sibutramina, desmetilsibutramina, fenoltaleína y/o fluoxetina. Muchos de estos son ingredientes activos para su uso en medicamentos de prescripción aprobados por la FDA, los cuales están restringidos a su uso bajo la supervisión de un profesional de la salud autorizado.

Muchos de los productos que la agencia compró en Amazon y eBay tienen nombres iguales o similares a productos adulterados que han sido objeto de advertencias previas de la FDA a los consumidores. Varios de los productos de Amazon están designados como "Amazon Choice/Elección de Amazon" o "#1 de los más vendidos". Los productos con ingredientes farmacológicos no declarados violan la ley federal. En general, estos productos son medicamentos nuevos no aprobados y/o suplementos dietéticos adulterados. Además, están mal etiquetados porque sus etiquetas no indican con precisión sus ingredientes.

La base de datos de la FDA de productos adulterados puede

ayudar a los consumidores a identificar a casi 1,000 de estos productos potencialmente peligrosos. Sin embargo, la agencia no puede analizar e identificar todos los productos que tienen ingredientes ocultos potencialmente dañinos. Aunque un producto no esté incluido en la lista, los consumidores deben tener cuidado con el uso de ciertos productos, especialmente los que se promocionan para la mejora sexual, la pérdida de peso, el fisiculturismo, las ayudas para dormir o el alivio del dolor. Los consumidores también deben tener cuidado con los productos que ofrecen resultados inmediatos o rápidos, y que parecen demasiado buenos para ser verdad. La FDA se compromete a proteger a los consumidores al identificar y retirar del mercado estos productos potencialmente peligrosos.

Los consumidores que usan o piensan usar cualquier producto de venta libre comercializado para la mejora sexual, bajar de peso o el fisiculturismo, o cualquier producto comercializado como un suplemento dietético para aliviar el dolor, deben hablar primero con un profesional de la salud, ya que algunos ingredientes pueden interactuar con medicamentos o suplementos dietéticos. Además, los consumidores deben buscar información sobre los productos en fuentes distintas de los vendedores y pedir ayuda a un médico para distinguir entre la información fiable y la cuestionable.

La FDA alienta a los consumidores y a los profesionales de la salud a reportar cualquier evento adverso al programa de reporte de eventos adversos MedWatch de la FDA para que la agencia pueda tomar medidas para proteger al público de cualquier producto inseguro. La FDA también se compromete a proteger a los consumidores de los riesgos de comprar medicamentos en línea y a ayudarles a ser más conscientes de cómo comprar en línea de forma segura (en inglés).

La FDA, una agencia que es parte del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos, protege la salud pública al asegurar la seguridad, eficacia y protección de los medicamentos humanos y veterinarios, vacunas y otros productos biológicos para el uso humano, y los dispositivos médicos. La agencia también es responsable de la seguridad del suministro de alimentos, cosméticos, suplementos alimenticios, y de los productos que emiten radiación electrónica, y de regular los productos de tabaco.

Nota de Salud y Fármacos. En el siguiente enlace se identifican algunos de los productos peligrosos que compró la FDA <https://www.mdlinx.com/article/fda-warns-against-these-dangerous-drug-products-sold-online/105kYCqimrU8W3MrJ6AIJt>

Otros temas de farmacovigilancia

🚫 La OMS recomienda no utilizar remdesivir en pacientes con COVID-19

OMS, 20 de noviembre de 2020

<https://www.who.int/es/news-room/feature-stories/detail/who-recommends-against-the-use-of-remdesivir-in-covid-19-patients>

La OMS ha publicado la recomendación condicional de que no se utilice remdesivir en pacientes hospitalizados, independientemente de la gravedad de la enfermedad, ya que actualmente no hay pruebas de que remdesivir mejore la supervivencia y otros desenlaces en esos pacientes (Nota de Salud y Fármacos: como la necesidad de ventilación mecánica o la mejoría clínica).

La recomendación, publicada el 20 de noviembre, forma parte de unas directrices evolutivas sobre el manejo clínico de la COVID-19. Su elaboración ha corrido a cargo de un grupo internacional de elaboración de directrices integrado por 28 expertos en atención clínica, cuatro pacientes-asociados y un especialista en ética.

Asimismo, las directrices se elaboraron en colaboración con la entidad sin fines de lucro Magic Evidence Ecosystem Foundation (MAGIC), que prestó apoyo metodológico. Las directrices son una innovación que combina las normas científicas con la celeridad necesaria para responder a una pandemia en curso.

La labor al respecto se inició el 15 de octubre, cuando el Ensayo Solidaridad de la OMS publicó sus resultados provisionales. Entre los datos examinados por el cuadro de expertos se incluían los resultados de este ensayo y de otros tres ensayos controlados aleatorizados. En total, en los cuatro ensayos se tuvieron en cuenta los datos de más de 7000 pacientes.

Las pruebas apuntaban a que no había ningún efecto importante en la mortalidad, la necesidad de ventilación mecánica, el tiempo de mejora clínica y otros resultados importantes para el paciente.

El grupo de elaboración de directrices reconoció la necesidad de realizar más investigaciones, especialmente para hacer acopio de pruebas de mayor certeza en grupos específicos de pacientes. Los integrantes del grupo se mostraron partidarios de seguir registrando pacientes en los ensayos en que se evalúa el remdesivir.

* Se emite una recomendación condicional cuando hay menos certidumbre en las pruebas sobre los beneficios o riesgos de una intervención. En este caso, existe una recomendación condicional de no utilizar remdesivir. Ello significa que no hay suficientes pruebas para apoyar su utilización.

Nota de Salud y Fármacos: Un comentario en el BMJ añadió que esta recomendación se basaba en los resultados de ensayos clínicos aleatorizados que involucraron a más de 7.000 pacientes con Covid 19 [1]. El panel reconoció que la calidad de la evidencia era baja, y no permite afirmar que el remdesivir no aporta ningún beneficio, pero con la información disponible hay evidencia de que contribuya a mejorar los resultados para los pacientes. El panel decidió que, dados los efectos secundarios, que pueden ser graves, su elevado costo y los recursos que conlleva la administración endovenosa de remdesivir, era oportuno manifestarse en contra de su utilización. El panel también decidió que eran conveniente seguir inscribiendo a pacientes en ensayos clínicos con remdesivir, para mejorar la certeza de los resultados en grupos específicos de paciente.

1. Hsu Jeremy. Covid-19: What now for remdesivir? BMJ 2020; 371:m4457

Riesgo de resultados falsos con la prueba Curative SARS-Cov-2 para covid-19: comunicación de seguridad de la FDA (*Risk of false results with the Curative SARS-Cov-2 test for covid-19: FDA safety communication*)

FDA, 4 de enero de 2021

<https://www.fda.gov/medical-devices/safety-communications/risk-false-results-curative-sars-cov-2-test-covid-19-fda-safety-communication>

Traducido por Salud y Fármacos

Tags: detección, despistaje, Curative SARS-Cov-2, COVID, SARS, AUE, autorizaciones de uso en emergencia

Recomendaciones importantes para proveedores de atención médica, pacientes y cuidadores

- Conozca información importante sobre el uso de la prueba Curative SARS-Cov-2, que en su etiqueta autorizada incluye lo siguiente:
 - La recolección de hisopos nasales y muestras de fluidos orales se limita a los individuos sintomáticos, por un periodo de 14 días tras el inicio de los síntomas de COVID-19.
 - Un trabajador de la salud capacitado debe observar y orientar la recolección de muestras en el sitio de recolección.
 - Un resultado negativo no descarta COVID-19 y no debe usarse como la única base para informar el tratamiento o para tomar decisiones de manejo del paciente. Un resultado negativo no excluye la posibilidad de COVID-19.
- Proveedores de atención médica: considere volver a realizar otra prueba distinta a sus pacientes si sospecha que recientemente la prueba Curative SARS-Cov-2 dio un resultado inexacto. Si la prueba se realizó hace más de dos semanas y no hay razón para sospechar una infección actual por SARS-CoV-2, no es necesario volver a realizar la prueba.
- Pacientes y cuidadores: hablen con su proveedor de atención médica si creen que se les hizo la prueba Curative SARS-Cov-2 (el nombre de la prueba se muestra en las hojas informativas autorizadas de esta prueba y, por lo general, las hojas informativas se deben proporcionar con la de los informes de resultados de las pruebas) y le preocupan los resultados de sus pruebas.
- Informe a la FDA de cualquier problema que experimente con la prueba Curative SARS-Cov-2, incluyendo si sospecha que los resultados son inexactos.

Descripción de la prueba

Curative SARS-Cov-2 es una prueba de RT-PCR en tiempo real que se utiliza para detectar el SARS-CoV-2, el virus que causa COVID-19. Esta prueba está autorizada para uso exclusivo con receta. La prueba se realiza recolectando un hisopo de garganta, un hisopo nasofaríngeo, un hisopo nasal o una muestra de líquido oral de una persona sospechosa de tener COVID-19 por su proveedor de atención médica. Según la Autorización de Uso en Emergencia (AUE), la muestra debe

procesarse en el laboratorio KorvaLabs, Inc. y los resultados se devuelven al paciente.

Según el etiquetado autorizado de la prueba, la recolección de hisopos nasales y muestras de fluidos orales se limita a las personas que han mostrado síntomas de COVID-19 y por un periodo de 14 días desde el inicio de los síntomas. El proceso de recolección de muestras debe ser observado y guiado por un trabajador de salud capacitado en el sitio de recolección de muestras.

De acuerdo con el resumen de la AUE, los resultados negativos del ARN del SARS-CoV-2 de muestras de fluidos orales deben confirmarse con pruebas de otro tipo de muestras que se hayan autorizado para usar con esta prueba, si está clínicamente indicado.

La FDA monitorea regularmente el uso de las pruebas después de su autorización, incluyendo a través de informes de problemas con su desempeño o sus resultados, y proporciona esta información para ayudar a educar a los pacientes, los cuidadores y los proveedores de atención médica y reducir el riesgo de resultados falsos.

La FDA mantendrá informado al público si se dispone de nueva información significativa.

Informar problemas con un dispositivo médico

La FDA alienta a las partes interesadas a informar eventos adversos o sospechas de eventos adversos, incluyendo los problemas con el desempeño o los resultados de las pruebas, a través de MedWatch, el programa de información de seguridad y notificación de eventos adversos de la FDA. (Nota de Salud y Fármacos: los que residen fuera de EE UU deben informar a la agencia reguladora que les corresponda)

Por lo general, según se especifica en la AUE de una prueba, los fabricantes de dispositivos y los laboratorios autorizados deben cumplir con las regulaciones aplicables de los informes de dispositivos médicos (MDR).

Declaración conjunta OMS-ICMRA sobre la necesidad de contar con una armonización normativa mundial mejorada en lo concerniente a medicamentos y vacunas contra la COVID-19

OMS, 6 de noviembre de 2020

<https://www.who.int/es/news/item/06-11-2020-who-icmra-joint-statement-on-the-need-for-improved-global-regulatory-alignment-on-covid-19-medicines-and-vaccines>

Tags: armonización, agencias reguladoras, coordinación, permisos de comercialización, farmacovigilancia

En vista del gran número de vacunas y tratamientos contra la COVID-19 que se están desarrollando, así como de su posible inminente despliegue, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Coalición Internacional de Organismos de Reglamentación Farmacéutica (ICMRA) han aunado esfuerzos para mantener y promover las prácticas normativas más rigurosas basadas en pruebas científicas, mediante el apoyo a la armonización de los procesos normativos en todos los países. Al igual que en otras áreas de la respuesta a la pandemia, la cooperación multilateral entre organismos de reglamentación será crucial para que todas las partes participen en pie de igualdad; las vacunas y los medicamentos contra la COVID-19 sean seguros, eficaces y de calidad garantizada; y todos los

países se beneficien de esos productos de manera equitativa y simultánea. Esta declaración conjunta compromete a cada organización a adoptar una serie de medidas para lograr que eso ocurra.

- La ICMRA y la OMS siguen aunando esfuerzos de colaboración para hacer frente a los problemas sanitarios mundiales sin precedentes derivados de la pandemia de COVID-19, que afectan a tantas personas en todo el mundo.
- Para afrontar esos problemas de manera óptima es preciso trabajar conjuntamente a fin de asegurar el mantenimiento de los criterios científicos rigurosos existentes relativos a examen y supervisión y, al mismo tiempo, posibilitar el acceso de los pacientes a productos médicos seguros y eficaces tan pronto como sea posible.
- Los organismos de reglamentación de productos médicos, en particular medicamentos y vacunas, tienen la responsabilidad de autorizar productos de calidad garantizada, seguros y eficaces, sobre la base de datos sólidos y fidedignos.
- La aprobación reglamentaria se basará en una evaluación independiente del equilibrio entre los beneficios y los riesgos.
- Preferentemente, los datos fidedignos sobre la eficacia y la seguridad que respalden la aprobación de la comercialización de medicamentos y vacunas se obtendrán mediante ensayos clínicos controlados aleatorios, que regulan el sesgo; cumplen las normas de buenas prácticas clínicas; respetan los derechos, la autonomía y la seguridad de los participantes en los ensayos clínicos; y se pueden auditar.
- A fin de asegurar el rápido acceso de los pacientes a medicamentos y vacunas seguros y eficaces, la OMS y la ICMRA, junto con otras partes interesadas, incluidas instituciones de salud pública, se comprometen a:
 - Trabajar para priorizar ensayos clínicos bien diseñados que proporcionen resultados sólidos y fiables;
 - Velar por que los ensayos clínicos incluyan conclusiones y datos sobre seguridad significativos y científicamente sólidos de duración suficiente;
 - Intercambiar datos en tiempo real entre organismos de reglamentación, a fin de facilitar las aprobaciones en muchos países;
 - Establecer procesos y políticas basados en los principios de agilidad normativa por parte de los miembros de la ICMRA y los Estados Miembros de la OMS, para dar una respuesta rápida a la emergencia mundial;
 - Exigir la plena transparencia de los resultados de ensayos clínicos, a fin de respaldar decisiones reglamentarias y fomentar la confianza pública en las autoridades y en las vacunas;
 - Trabajar conjuntamente para prevenir y/o mitigar la escasez de medicamentos y vacunas esenciales;

- Seguir trabajando conjuntamente una vez se hayan aprobado y utilizado los tratamientos y las vacunas contra la COVID-19, con el fin de vigilar su utilización e identificar, comunicar y mitigar cualquier problema que pudiera presentarse en relación con la seguridad o la eficacia;
- Reducir los riesgos que suponen los tratamientos de eficacia no demostrada, así como las afirmaciones potencialmente fraudulentas y falsas que ponen en peligro las vidas de los pacientes.

¿Cómo dar seguimiento a las vacunas COVID-19?

Salud y Fármacos, 31 de enero de 2021

Tags: trazabilidad, farmacovigilancia, cadena de distribución, registros

Las vacunas Covid que se están administrando en diversas partes del mundo han sido aprobadas para uso de emergencia, pero su perfil de seguridad es poco conocido, sobre todo en el caso de las vacunas que emplean nuevas tecnologías que hasta ahora no se habían utilizado en humanos. Por ellos es importante establecer buenos programas de farmacovigilancia. Van Stichele et al [1] discuten las características principales que debería tener dicho programa.

1. Un identificador único de las vacunas a nivel global. Esto nos permitiría enlazar los diversos nombres de marca con la misma vacuna, la misma dosis y potencia. El centro de farmacovigilancia de la OMS en Uppsala es especialista en este tipo de cosas y ha aceptado adoptar el sistema internacional ISO/CEN para la identificación de productos médicos para las vacunas COVID 19.
2. Identificadores únicos que identifiquen la cadena de suministro local, utilizando estándares internacionales que pueden trazar el movimiento de las vacunas desde su lugar de producción hasta el centro de administración. Para esto se están utilizando los códigos de barra. Sin añadir mucho costo a la distribución de las vacunas, se puede utilizar el código de barras de dos dimensiones GS1 DataMatrix, ya que tanto los teléfonos inteligentes como los escáneres pueden leerlos fácilmente. Además, contienen más información que los habituales pues incluyen el identificador de la vacuna, la fecha de caducidad, el número de lote, la serie y la etiqueta que exigen los reguladores; dificultan la falsificación; facilitan su documentación en la historia del paciente; y si aparecen eventos adversos permite identificar el producto para los programas de farmacovigilancia.
3. Los registros nacionales de inmunización se tienen que adaptar para incluir el COVID 19.
4. Acceso a los datos de trazabilidad del fabricante. Las empresas y las autoridades nacionales deben mantener un portafolio disponible públicamente de identificadores que consoliden los números de los permisos nacionales y los números de la cadena de suministro con los identificadores únicos a nivel global.
5. Obligatoriedad de registrar todas las acciones relacionadas con la administración de vacunas. Las autoridades nacionales tienen que establecer mecanismos para que se registren todos los procesos de administración de vacunas. Además, todas las personas vacunadas deben tener acceso a esta

información. Las personas vacunadas podrían hacer y guardar una foto del código de barras de la vacuna que se les ha administrado.

6. Apps para la administración de vacunas. Se pueden desarrollar Apps de código abierto para la administración de vacunas que registren la fecha de la vacuna, el documento de identidad del paciente, y que pueda escanear el código de barras del producto.

7. Facilitar la realización de informes de farmacovigilancia.

Referencia

Vander Stichele RH et al. How to ensure we can track and trace global use of COVID 19 vaccines. *Vaccine* 2021; 39:176-179

☛ **Durante 60 años, el subregistro ha afectado al sistema de la FDA para rastrear los efectos secundarios de los medicamentos** (*For 60 years, underreporting has plagued the FDA system for tracking drug side effects*)

John Fauber

Milwaukee Journal Sentinel, 30 de noviembre de 2020

<https://www.jsonline.com/story/news/investigations/2020/11/30/underreporting-has-plagued-fda-side-effects-tracking-system/6339395002/>

Traducido por Rubiela Pacanchique

Tags: farmacovigilancia, RAM, subregistro, monitoreo

Durante décadas, el sistema de la FDA para monitorear los eventos adversos ha sido la principal herramienta de vigilancia de los posibles efectos secundarios de los medicamentos tras su comercialización.

Sin embargo, este sistema que en gran parte es voluntario, desde su inicio, se ha visto afectado por el subregistro de eventos adversos. A continuación, se muestran algunos avances importantes a lo largo de sus 60 años de historia:

1960: La FDA crea un sistema para monitorear los efectos secundarios de los medicamentos, que después de su comercialización se conocen como eventos adversos. El sistema está diseñado para alertar a la agencia sobre las reacciones graves a los medicamentos y para identificar cualquier tendencia de que el mismo medicamento se asocie con la misma reacción.

Marzo de 1962: El presidente John F. Kennedy, en un mensaje al Congreso sobre la protección al consumidor (<https://www.jfklibrary.org/asset-viewer/archives/JFKPOF/037/JFKPOF-037-028>), dice que los medicamentos han salvado innumerables vidas y aliviado a millones de víctimas de enfermedades agudas y crónicas, pero advierte que se exige la notificación rápida de los eventos adversos.

“Estos medicamentos nuevos presentan mayores riesgos, y también podrían aportar mayores beneficios que nunca, ya que se usan ampliamente, a menudo son muy potentes y se promocionan a través de campañas de venta agresivas que tienden a exagerar sus méritos y no indican los riesgos que conlleva su uso”.

Octubre de 1962: Una encuesta del Servicio de Salud Pública de EE UU encuentra que cada año 1,4 millones de estadounidenses, y probablemente más, sufren un "perceance

terapéutico" no fatal por el consumo de un medicamento. El perceance terapéutico se definió como una reacción a un fármaco que no mató a personas, pero que fue lo suficientemente grave como para que buscaran atención médica o redujeran sus actividades durante un día o más.

1974: Según una auditoría de la Oficina de Responsabilidad General de EE UU (U.S. General Accounting Office o GAO, por sus siglas en inglés), cada año los medicamentos afectan negativamente a 6 millones de estadounidenses, pero el sistema de notificación de eventos adversos de la FDA no se está utilizando de manera adecuada

(<https://www.gao.gov/assets/210/200805.pdf>). La auditoría dice que los hospitales solo informan una pequeña proporción de los casos a la FDA. Un experto estima que el 5% de los pacientes ingresan en hospitales debido a eventos adversos a los medicamentos y otro 10% de los pacientes hospitalizados experimentan un evento adverso durante su estadía en el hospital.

1982: Según una auditoría de la GAO (<https://www.gao.gov/assets/140/136672.pdf>), durante los últimos años la FDA ha hecho poco para fomentar la notificación de eventos adversos por parte de los hospitales y otros. La cantidad de informes de hospitales en realidad ha disminuido drásticamente desde 1970. Un mejor diálogo con grupos como la Asociación Médica Estadounidense y la Asociación Estadounidense de Hospitales ayudaría, dijo la GAO.

1993: El comisionado de la FDA, David Kessler, presenta un nuevo sistema llamado MedWatch que alienta a los profesionales de la salud a considerar la notificación de eventos adversos como una responsabilidad fundamental de los profesionales y de la salud pública. Les asegura que sus nombres serán confidenciales. Kessler señala que entre el 3% y el 11% de las admisiones hospitalarias pueden atribuirse a reacciones adversas a los medicamentos, pero solo alrededor del 1% de los eventos graves se informan a la FDA.

2000: Según un informe de la GAO al Congreso (<https://www.gao.gov/assets/230/228642.pdf>), como la FDA se basa en los informes voluntarios de eventos adversos que envían los médicos, farmacéuticos y pacientes, puede documentar la ocurrencia de complicaciones, pero no puede determinar la incidencia de tales complicaciones. Señala que el sistema de informes adversos de la FDA solo capta entre el 1% y el 10% de todos los eventos adversos.

2005: Entre 1969 y 2002 se retiraron del mercado más de 75 medicamentos, al menos en parte debido a informes de eventos adversos reportados a la FDA, escribieron dos funcionarios de la agencia en la revista *JAMA Internal Medicine* (<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/486615>). Además, se emitieron numerosas precauciones, como advertencias de "caja negra", que son las más graves. El sistema “es la base principal de información de vigilancia que se utiliza para identificar los problemas de seguridad de los medicamentos comercializados”, dicen.

2008: La FDA anuncia el lanzamiento del sistema Sentinel (<https://www.fda.gov/media/79652/download>), un sistema electrónico nacional público / privado de la FDA para monitorear la seguridad de los medicamentos después de su comercialización. Utilizará las historias clínicas electrónicas de pacientes de una red de socios colaboradores, como sistemas de atención médica y compañías de seguros de salud. Está

diseñado para complementar el sistema de notificación de eventos adversos.

2010: Investigadores de la Facultad de Medicina de Harvard y el laboratorio farmacéutico Pfizer publican un estudio que muestra que las historias clínicas electrónicas de los pacientes se pueden usar fácilmente para generar informes de eventos adversos para la FDA (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21155192/>). En promedio, los médicos que utilizaron el sistema tardaron 53 segundos en generar un reporte. Tal estrategia aumentaría enormemente el número y la calidad de los reportes de eventos adversos presentados ante la FDA, concluyen los investigadores.

2016: Investigadores de la Facultad de Medicina de Tufts y el laboratorio farmacéutico Amgen publican un estudio que concluye que el 51% de los profesionales de la salud no habían presentado ningún informe de eventos adversos a la FDA en los cinco años previos (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5045838/>). El estudio, que incluyó a médicos, enfermeras y farmacéuticos, algunos de los cuales trabajaban en hospitales, dijo que las principales razones eran la falta de tiempo y la incertidumbre sobre qué fármaco pudo haber causado el evento en pacientes que estaban recibiendo múltiples medicamentos.

🌿 Consecuencias de identificar eventos adversos graves para los pacientes, investigadores, clínicos y la industria (1997-2019)

Salud y Fármacos, 31 de enero de 2021

Tags: delator, RAM, conflictos de interés, represión, venganza, reacciones adversas, universidades, industria farmacéutica, integridad científica

Bennett et al [1] acaban de publicar un artículo explicando lo que sucede cuando se identifican eventos adversos graves (RAM) con medicamentos o con dispositivos médicos. Estos autores son miembros de SONAR, que es una red de 50 universidades que, gracias a dos becas de los Institutos Nacionales de Salud han contribuido a identificar reacciones adversas graves a medicamentos y dispositivos médicos.

Operativamente, estos autores consideran como RAM graves a aquellas que causan en toxicidad grave (según se definen en la escala de eventos adversos de criterios comunes de toxicidad o Common Toxicity Criteria Adverse Events) tras el uso de medicamentos o dispositivos con US\$1.000 millones en ventas informados públicamente y/o que han informado públicamente pagos por problemas de seguridad por un total de US\$1.000 millones y/o hay informes públicos de que han provocado casos de toxicidad grave o muerte en 1000 o más personas.

Estos mismos autores ya habían publicado otro artículo sobre las consecuencias de que los hematólogos y los oncólogos divulgaran información sobre eventos adversos graves. En ese caso encontraron que la mayoría de las publicaciones provocaron el fortalecimiento de las advertencias en las etiquetas de los medicamentos, y con frecuencia se incluyeron advertencias de caja negra. Sin embargo, 12 de los 14 los clínicos que identificaron estas RAM dijeron haber recibido retroalimentación negativa por parte de la industria, la mitad recibieron críticas negativas de sus colegas o de las universidades, y una tercera parte de las autoridades reguladoras.

Nancy Oliveri, una pediatra hematóloga canadiense descubrió que en los ensayos clínicos pediátricos de Fase III, la deferiprona se asociaba a hepatotoxicidad grave, y al publicar los resultados de su investigación fue despedida de su trabajo, trataron de quitarle su licencia médica, y tras 18 años de litigio se llegó a un acuerdo. En este caso, las críticas provenían principalmente de la universidad en donde ella trabajaba; además, otro profesor de la misma universidad publicó con dos empleados de la industria un artículo que contradecía los hallazgos de la Dra. Oliveri. Sin embargo, el tiempo dio la razón a la denunciante, agencias reguladoras de todo el mundo, incluyendo la FDA confirmaron los hallazgos de la Dra. Oliveri; y un estudio retrospectivo de 41 pacientes tratados con deferiprona concluyó que no era eficaz y que acarrea riesgos importantes de toxicidad y muerte.

Los autores de este estudio identificaron a colaboradores y profesores de universidad y les hicieron varias preguntas sobre medicamentos o dispositivos médicos que cumplieran con los siguientes criterios:

1. Tuvieron grandes ventas (generalmente más de US\$100 millones al año);
2. Un clínico fue el primero en informar las RAMs graves (insuficiencia orgánica grave o muerte);
3. Habían producido reacciones adversas graves en mucha gente; y
4. Se consideró sacar el medicamento o dispositivo del mercado por esas RAM.

Se identificaron 23 medicamentos y dos dispositivos a los que se consideró rescindir el permiso de comercialización y cuyas RAM habían sido detectadas por un clínico. Los autores revisaron los informes de todas las reuniones del comité asesor de la FDA realizadas entre 1997 y 2019 para hablar de esos medicamentos y dispositivos, y discutir si debían ser retirados del mercado. Tras esta revisión, 8 medicamentos y un dispositivo fueron excluidos del estudio porque las ventas totales informadas públicamente no alcanzaban los US\$1.000 millones y/o porque no se había reunido al comité asesor de la FDA para hablar de rescindir el permiso de comercialización de estos productos.

Los autores identificaron a los autores de las dos primeras publicaciones que informaban sobre RAM vinculados a los productos incluidos en el estudio revisando en PubMed las publicaciones sobre esos productos dos años posteriores a la reunión del comité asesor de la FDA. Se excluyeron los informes escritos por funcionarios de las agencias reguladoras y de los de autores que no habían tratado a los pacientes afectados.

En total, entre 1997 y 2019, 18 clínicos identificaron 20 RAM graves, y todos ellas se discutieron al menos durante una reunión del comité asesor de la FDA. Además, hubo ocho audiencias en el Congreso de EE UU para analizar si la industria había pospuesto informar sobre las RAM. Las agencias reguladoras de otros países evaluaron 18 de estos 20 productos y llegaron a conclusiones parecidas. Las RAM se identificaron durante la realización de ensayos clínicos de Fase III, estudios de casos y controles, estudios retrospectivos, metaanálisis, revisión de historias clínicas o revisiones sistemáticas. Los manuscritos que describían estos eventos adversos se publicaron 7,5 años después de que la FDA autorizara la comercialización de esos productos.

Se tardó una media de 7 años después de recibir el permiso de comercialización para que se llegaran a incluir 12 advertencias de caja negra y una advertencia de reacción adversa grave. Seis medicamentos y un dispositivo fueron retirados voluntariamente del mercado después de una media de cinco años desde de su comercialización.

En total, 753.000 personas recibieron una compensación económica por lesiones o muertes relacionadas con una RAM.

Once de los 18 clínicos (61%) informaron haber sufrido consecuencias negativas por haber denunciado la RAM. Cinco fueron amenazados por los ejecutivos de las empresas farmacéuticas; un profesor de medicina perdió su puesto académico, y tres clínicos fueron llevados a juicio o recibieron amenazas de juicio. Un clínico decidió evitar el juicio informando verbalmente a la FDA. Cinco clínicos solicitaron informar sus resultados durante la reunión del consejo asesor de la FDA, pero los funcionarios de la FDA responsables de coordinar la reunión no les dejaron.

Las ventas de 11 medicamentos y un dispositivo médico se redujeron en un 94% después de la reunión del comité asesor de la FDA, por lo que las empresas calcularon que dejaron de recibir US\$24.200 millones. Además, la industria declaró haber pagado US\$39.700 millones en acuerdos extrajudiciales. Aunque parezcan cantidades grandes, probablemente equivale a las ventas anuales de uno de esos productos, y los ejecutivos de las industrias no se vieron negativamente afectados.

Los autores concluyen que los RAM tienen consecuencias económicas, financieras y personales importantes para los pacientes, la industria y los clínicos que hacen la denuncia. Además, acarrearán cambios regulatorios para los productos cuestionados.

Los autores destacan la importancia de los Comités de Seguridad y Monitoreo (Data Safety Monitoring Board - DSMB). El 40% de las RAM evaluadas en este estudio se habían informado a los DSMB durante los ensayos clínicos de Fase III. Dos coautores de este estudio que han sido presidentes de DSMB señalaron que los miembros de DSMB no están protegidos cuando prestan servicios en DSMB, y los protocolos dicen que las preocupaciones de seguridad de DSMB deben informarse a los patrocinadores del estudio, quienes a su vez las informan a la FDA. Tres DSMB incluyeron a representantes corporativos como miembros permanentes de los DSMB. Estos DSMB supuestamente retrasaron la notificación de eventos de seguridad diciendo que, aunque las muertes fueron mayores con el fármaco en estudio, los investigadores no atribuyeron estas muertes al fármaco experimental. Es decir, la identificación de las RAM graves podría retrasarse cuando los DSMB involucrados no son independientes.

Los Comités de Ética en Investigación participaron de manera muy marginal en la gestión de los eventos adversos.

Referencia

Bennett CL et al. Consequences to patients, clinicians, and manufacturers when very serious adverse drug reactions are identified (1997-2019): A qualitative analysis from the Southern Network of Adverse Reactions (SOAR, EClinical Medicine 2020 <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2589-5370%2820%2930437-5>

Cómo la sociedad civil puede contribuir a combatir la resistencia a los antimicrobianos (*How Civil Society Action can Contribute to Combating Antimicrobial Resistance*)

Mirza Alas Portillo

South Centre, Research Paper 126, diciembre 2020

<https://www.southcentre.int/wp-content/uploads/2020/12/RP-126.pdf>

Uno de los principales grupos de agentes a los que hay que reconocer su influyente papel en la configuración de los resultados de las políticas de salud son las organizaciones de la sociedad civil (OSC). El espacio de la resistencia a los antimicrobianos (AMR) no es una excepción. La resistencia a los antimicrobianos es una de las amenazas para la salud más importantes de nuestro tiempo, y muchas OSC han desempeñado un papel fundamental en la configuración de las respuestas nacionales, regionales y mundiales a esta amenaza para la salud. Sin embargo, las OSC que trabajan en el espacio de la RAM han recibido poco apoyo financiero. En el informe final presentado al Secretario General de las Naciones Unidas, el Grupo de Coordinación Interinstitucional de las Naciones Unidas (IACG) sobre la RAM recomendó aumentar la colaboración, ya que hacerlo es necesario para una acción eficaz y es una parte esencial para hacer frente a la RAM. El Grupo Interinstitucional de Coordinación también formuló recomendaciones concretas para fortalecer la participación de las organizaciones de la sociedad civil. Si bien se reconoce ampliamente la necesidad de esta participación, hay poca bibliografía que documente la forma en que las OSC han participado en la elaboración de políticas sobre la RAM. El aumento de las pruebas puede reforzar los argumentos a favor de ampliar el apoyo financiero a la labor de las OSC en materia de lucha contra la corrupción. Sería especialmente útil una mirada crítica a la forma en que las OSC están encabezando campañas para abordar el AMR y promoviendo la rendición de cuentas mediante la supervisión de los compromisos de los gobiernos, las organizaciones internacionales y otros actores relacionados con el AMR, especialmente en los países en desarrollo.

El presente documento tiene por objeto contribuir al análisis de la participación de las OSC en la respuesta mundial a la RAM AMR. Comienza definiendo lo que constituye una OSC y ofrece ejemplos de cómo las OSC han contribuido a abordar otras cuestiones sanitarias fundamentales para extraer lecciones para el manejo de la RAM. Luego realiza un análisis de caso de una prominente coalición de OSC, la Coalición de Resistencia a los Antibióticos (ARC), y describe las contribuciones esenciales de esa organización en el espacio de la RAM. Por último, el documento ofrece reflexiones sobre las razones por las que la participación de las OSC en el espacio de la RAM debe ser mejorada y apoyada.

La evolución de los servicios de farmacia clínica y de farmacovigilancia en los hospitales centinela del sur de Brasil (A evolução dos serviços de farmácia clínica e farmacovigilância nos hospitais sentinelas do sul do Brasil).

Steiner HR, Alburquerque LM

Tesis, UNISUL, 2020

<http://www.riuni.unisul.br/handle/12345/10929>

Traducido por Salud y Fármacos

Tags: problemas de prescripción, prescripción inadecuada, receta, farmacéutico, farmacia

Objetivo: Verificar la evolución de las actividades de los servicios de farmacia clínica (FC) y de farmacovigilancia (FV), realizadas entre 2009 y 2020 por los Hospitales Centinelas de la región sur de Brasil, utilizando los indicadores elaborados por Soares y Kulkamp (2006).

Métodos: Se trata de un estudio de campo, mediante la aplicación de un cuestionario a los responsables de los servicios farmacéuticos de los 52 Hospitales Centinela del sur de Brasil, con preguntas relacionadas con la gestión hospitalaria y los servicios de FC y FV.

Resultados: De los 52 hospitales reclutados para el estudio, 14 se negaron a participar y se excluyeron 20 por no incluir los criterios previamente definidos, por lo que la muestra final fue de 18 hospitales. De estos, 11 (61,1%) tienen un farmacéutico específico para FC y 10 (55,6%) tienen un farmacéutico específico para FV. En cuanto al puesto de gestor de riesgos, 17 farmacéuticos informaron no ser responsables de estas tareas y sin embargo, la mayoría de ellos (66,7%), informaron que les van acumulando funciones. Los Puntos de Vista Fundamentales (PVF) 1, 2, 3.2, 4, 7 y 9.1, en este estudio, se mantuvieron en niveles inferiores a la línea considerada ideal, y los PVF 3.1, 5, 6, 8, 9.2, 9.3, 9.4 y 9.5 han evolucionado. Esto demuestra que los servicios de FC y FV, aunque son esenciales, aún no se cumplen a cabalidad.

Conclusión: Los servicios FC y FV han presentado una tenue evolución en los últimos once años. Sin embargo, es necesario que los funcionarios gubernamentales, gerentes y profesionales de la salud conozcan el Programa de Hospitales Centinela en su totalidad, promoviendo su expansión y garantizando la seguridad del paciente.

España. Plan de Vigilancia de la Seguridad de las vacunas frente a la COVID-19

AEMPS, 25 de enero de 2021

https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/vacunas/docs/vigilancia_seguridad_vacunas_COVID-19.pdf

El seguimiento de la vigilancia de la seguridad de las vacunas corresponde a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), en colaboración con la red de agencias de los países de la Unión Europea (UE) coordinada por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), y la participación de Comunidades Autónomas (CCAA). La autorización de las vacunas frente a la COVID-19 se está realizando por el procedimiento centralizado, es decir, la otorga la Comisión Europea para toda la UE y cualquier cambio en sus condiciones de autorización derivado de los datos que se recojan una vez comiencen las campañas de vacunación, también se realizará de forma homogénea para todo el territorio de la Unión.

Estas vacunas antes de su comercialización se habrán estudiado

en un número de sujetos muy superior al que normalmente se ha necesitado para la autorización de comercialización de otras vacunas y se prevé que en el momento de su utilización se disponga de información de varios meses de seguimiento. Ello permitirá identificar riesgos frecuentes que se presenten a corto plazo y autorizar las vacunas cuando los datos indiquen que los beneficios superan ampliamente los riesgos identificados.

Sin embargo, es esencial establecer mecanismos que permitan realizar un seguimiento estrecho cuando la vacuna se administre a la población para poder identificar posibles riesgos que, al ser más infrecuentes, no se hayan podido identificar durante los amplios ensayos clínicos realizados y aquellos que pudieran aparecer de forma tardía tras la vacunación. Ello cobra especial importancia dado que probablemente estarán disponibles varias vacunas con diferentes mecanismos de acción, algunos de ellos novedosos, y que se realizará una campaña de vacunación amplia en poco tiempo.

Esta tarea compete a la farmacovigilancia, disciplina cuyo objetivo es identificar, cuantificar y evaluar los riesgos de los medicamentos tras su autorización y tomar las medidas necesarias para que la relación entre los beneficios esperados y los riesgos potenciales de los medicamentos se mantenga favorable.

En el escenario de la vacunación frente a la COVID-19, estas actividades se realizarán en una situación de gran demanda de información por parte de la sociedad, en la que una evaluación ágil, la adecuada coordinación con todas las organizaciones implicadas y la comunicación serán esenciales para mantener la confianza en las vacunas y la dinámica de la campaña de vacunación.

Ante tales circunstancias, se hace necesario disponer de un plan de vigilancia que establezca un marco organizativo capaz de aportar la evidencia que vaya generándose en relación con la seguridad de las vacunas y responder a las inquietudes y demandas de información por parte de la sociedad.

En la elaboración de este documento se ha tenido en cuenta el Plan de Farmacovigilancia de la red europea de autoridades reguladoras (Pharmacovigilance Plan of the EU Regulatory Network for COVID-19 vaccines¹) y los documentos elaborados por la Organización Mundial de la Salud (OMS)² a este respecto.

[Puede leer el documento completo en el enlace que aparece en el encabezado](#)

¿Cómo es la farmacovigilancia de las vacunas COVID-19 en España?

Mónica Gail

El Global, 28 de diciembre de 2020

<https://elglobal.es/industria/como-es-la-farmacovigilancia-de-las-vacunas-covid-19-en-espana/>

La Agencia Española de Medicamentos (Aemps) ha elaborado un plan de vigilancia de la seguridad de las vacunas frente a la COVID-19 para intensificar las actividades de farmacovigilancia. Este plan incluye la descripción y organización de las distintas actividades de farmacovigilancia que serán puestas en marcha para estas vacunas.

Seguimiento estrecho

Antes de su comercialización, las vacunas COVID-19 se han estudiado en un número de sujetos muy elevado, por lo que en el momento de su utilización ya se dispone de información de varios meses de seguimiento. La Aemps señala que esto permite conocer las reacciones adversas que puedan provocar durante los primeros meses, tiempo en el que se presentan la mayoría de las reacciones adversas a las vacunas.

Como con todos los medicamentos, pero especialmente con estas vacunas que se administrarán a una gran población en un periodo corto de tiempo, señala la Agencia, es necesario establecer mecanismos de vigilancia estrecha para poder identificar posibles nuevas reacciones adversas que, al ser infrecuentes, no se hayan podido advertir durante los amplios ensayos clínicos realizados. También se vigilan aquellas que puedan aparecer excepcionalmente de forma tardía tras la vacunación.

Toda la información que se recabe a nivel mundial se evaluará después en el Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia (PRAC), coordinado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

Adicionalmente, se evaluarán todos los datos de los que los laboratorios titulares de las vacunas tengan conocimiento, que deberán presentarlos mensualmente. Y, en base a esta evaluación, se lanzarán las recomendaciones necesarias y se realizarán estudios específicos o medidas encaminadas a prevenir estas reacciones adversas o a minimizar su impacto en caso de que exista información suficiente.

Principales actividades del plan de vigilancia

- El Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de uso Humano (SEFV-H), coordinado por la Aemps, priorizará el registro y analizará permanentemente los acontecimientos adversos notificados en España. Este es el procedimiento más ágil para identificar a través del análisis de estos datos, potenciales nuevas reacciones adversas.
- La Aemps constituirá, si es necesario, un comité de expertos para valorar la caracterización clínica y el diagnóstico diferencial de casos complejos. Su composición

será variable en función de las áreas de conocimiento necesarias en cada caso concreto.

- Con la participación en dos proyectos europeos financiados por la EMA y utilizando los datos del programa BIFAP, se realizarán estudios que complementen los datos de notificación realizando una vigilancia a tiempo real. Así, se podrá caracterizar de forma más detallada las posibles reacciones adversas estimando su frecuencia e identificando factores que predispongan a su aparición.
- Se prevé realizar diversas acciones informativas para que tanto profesionales sanitarios como ciudadanos dispongan de información actualizada acerca de la seguridad de las vacunas frente a la COVID-19.

Programa BIFAP

El programa BIFAP es una base de datos informatizada de registros médicos de Atención Primaria (AP) para la realización de estudios farmacoepidemiológicos, perteneciente a la Aemps. En la actualidad, integra datos de salud de más de 14 millones de pacientes.

Está financiado y gestionado por la Aemps, con la colaboración de varias comunidades autónomas (Aragón, Asturias, Canarias, Cantabria, Castilla-La Mancha, Castilla y León, La Rioja, Madrid, Murcia y Navarra) y el apoyo de las principales sociedades científicas de AP.

Esta base de datos está participando en diversos proyectos para contribuir a la monitorización de la seguridad de las vacunas COVID-19. Uno de ellos es el proyecto ACCESS, financiado por la EMA, que analiza la factibilidad de crear una infraestructura europea para el seguimiento de las vacunas y la realización de estudios específicos en colaboración con los países participantes.

Y, por otra parte, BIFAP también participa en el proyecto “Early-Covid-Vaccine-Monitoring”, financiado igualmente por la EMA. Este proyecto trata de monitorizar en tiempo real la vacuna y su objetivo es seguir generando conocimiento adicional sobre la seguridad de las vacunas cuando comienza la campaña de vacunación.