

Boletín Fármacos: *Farmacovigilancia*

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



Volumen 25, número 1, febrero 2022



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

Editores

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

Asesores en Farmacología

Rogelio A. Fernández Argüelles, México
Mariano Madurga, España

Asesor de Farmacia

Emilio Pol Yanguas

Asesor en Prescripción y Utilización

Juan Gervás, España

Corresponsales

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

Webmaster

People Walking

Equipo de Traductores

Núria Homedes, EE UU
Enrique Muñoz Soler, España

Antonio Ugalde, EE.UU.

María Cristina Latorre, Colombia
Andrea Carolina Reyes Rojas, Colombia

Editores Asociados

Corina Bontempo Duca de Freitas, Brasil
Albín Chaves, Costa Rica
Hernán Collado, Costa Rica
Francisco Debesa García, Cuba
Anahí Dresser, México
José Humberto Duque, Colombia
Albert Figueras, España
Sergio Gonorazky, Argentina
Alejandro Goyret, Uruguay
Eduardo Hernández, México
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

BF: Farmacovigilancia 2022; 25 (1)

Investigaciones

Para proveer mejor atención evite prescribir estos medicamentos Rev Prescrire	1
Prolongación del intervalo QT, torsade de pointes y muerte súbita cardíaca inducida por fármacos Rev Prescrire	4
Advertencias de recuadro negro: riesgos legales que muchos médicos nunca ven venir Paul H. Axelsen	11

Novedades sobre el COVID

Advierten sobre potenciales riesgos del uso de la píldora de Merck contra el covid en embarazadas Benjamin Mueller	13
Advierten de graves efectos de la píldora de Pfizer José A. Chozas	15
Actualización sobre el riesgo de miocarditis y pericarditis con las vacunas de ARNm frente a la covid-19 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios	16
La vacuna de la covid-19 se asocia a cambios mínimos en el ciclo menstrual Sonia Moreno	17
Incidencia de reacciones adversas a los medicamentos que se utilizan en el manejo de la covid-19: un estudio observacional retrospectivo Lee JL et al.	18
Los eventos adversos de las vacunas Covid ¿están infra informados? Maryanne Demasi	19
La miocarditis post vacunación ¿nos debería preocupar? Maryanne Demasi	21

Solicitudes y Retiros del Mercado

Kdrops. Salud alerta sobre venta ilegal de quemador de grasa Danny Canales	24
La AEMPS retira el quemagrasas BIKINI por grave riesgo para el corazón Consumo Claro	25
Médicos de Suecia escriben una petición para detener la vacuna Pfizer después del fraude de un subcontratista News Front, 8 de noviembre de 2021	26

Solicitudes y Cambios al Etiquetado/Fecha Técnica

Buprenorfina: Comunicación de seguridad - La FDA advierte sobre los problemas dentales de los medicamentos con buprenorfina que se disuelven en la boca para tratar los problemas por consumo de opiáceos y el dolor FDA	26
La FDA exige la inclusión de advertencias sobre un riesgo mayor de sufrir efectos cardiovasculares graves, cáncer, coágulos sanguíneos y muerte a causa de los inhibidores de la quinasa Janus utilizados para tratar ciertos padecimientos inflamatorias crónicas FDA	27

Reacciones Adversas e Interacciones

Tendencias suicidas asociadas al uso de antidepresivos en niños y adolescentes BIT de Navarra	28
Enzalutamida, apalutamida: enfermedad pulmonar intersticial Rev Prescrire	29
Fluconazol: teratogénico, incluso con una sola dosis de 150 mg. Rev Prescrire	29
Miositis relacionada con el sistema inmunitario: un evento adverso raro pero importante (Immune-Related Myositis: A Rare But Important Immune-Related Adverse Event) Shashank Suresh	30
Memantina: trastornos disociativos Rev Prescrire	32
Un fármaco para prevenir el parto prematuro se asocia al riesgo de cáncer en las personas expuestas en el útero Amanda D' Ambrosio,	33
Interacciones medicamentosas importantes con la nifedipina, que se usa para tratar la hipertensión y la angina de pecho Worst Pills, Best Pills Newsletter	34
Testosterona: trombosis venosa y arterial Rev Prescrire	36
¿Efectos adversos transgeneracionales del valproato? Un informe de pacientes de 90 familias afectadas Martin M, Hill C, Bewley S, MacLennan A H, Braillon A	37

Precauciones

Medicamento utilizado en la práctica clínica y su relación con el hipotiroidismo: amiodarona y efecto wolff-chaikoff ACV Alexandre, J Gatto, JC Zanini, I Willington	37
Los antiepilépticos se asocian a un mayor riesgo de priapismo Liam Davenport	38
La aspirina diaria se relaciona con un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca Ted Bosworth	39
Bifosfonatos. Un fármaco de uso frecuente para la osteoporosis se asocia con mayores tasas de depresión y ansiedad Keshishi, D., Makunts, T. & Abagyan, R.	40
Riesgo de síndrome de Guillain-Barré tras recibir la vacuna recombinante contra el zóster entre los beneficiarios del programa Medicare Goud R, Lufkin B, Duffy J, et al.	41
Efectos psiquiátricos adversos, también en niños Rev Prescrire	42
Muchos medicamentos de uso frecuente pueden contribuir a la hipertensión Jane E. Brody	42

Otros Temas de Farmacovigilancia

Vigilancia posterior a la comercialización de medicamentos basada en riesgos: Recursos para la implementación en países de ingresos bajos y medios USP	44
--	----

Un estudio meta-epidemiológico encontró falta de transparencia y poca información sobre los análisis de desproporcionalidad para la detección de señales en las bases de datos de farmacovigilancia Khouri C, Revol B, Lepelley M et al.	44
Argentina. Análisis de las notificaciones al sistema nacional de farmacovigilancia debidas a errores de medicación durante el período 2016-2019. Fernández AC, Brandolini A	45
Posibles interacciones medicamentosas en un hogar de ancianos del Municipio de São Gotardo / Minas Gerais ACP Dornelas, BA de Freitas Dornelas, NI de Melo	46
Colombia. Polimedición, prescripción inapropiada y eventos adversos a fármacos en ancianos hospitalizados: un problema de seguridad del paciente Ana Virginia Fajreldines, Estefanía Barberis, María Belén Beldarraín, et al.	46
España ultima una red para estrechar la vigilancia de los supermicrobios resistentes a medicamentos Sofía Pérez Mendoza	46

Investigaciones

Para proveer mejor atención evite prescribir estos medicamentos (*Pour mieux soigner, des médicaments à écarter: bilan 2022*)
Rev Prescrire 2021; 41 (458): 935-947.

<https://www.prescrire.org/Fr/202/1834/55640/0/PositionDetails.aspx>

Traducido y resumido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2022; 25(1)

Tags: fenfluramina, gliflozina, canagliflozina, Invokana, Vokanamet, dapagliflozina, Forxiga, Xigduo, saxagliptina, Qtern, empagliflozina, Jardiance, Synjardy, linagliptina, Glyxambi, ertugliflozina, Steglatro, Segluromet, sitagliptina, Steglujan, cimetidina

Resumen

- Para ayudar a proveer servicios de calidad y evitar perjudicar desproporcionadamente a los pacientes, hemos actualizado la lista de medicamentos que Prescrire considera que para proveer mejor atención se deben evitar.
- La evaluación que hace Prescrire del balance beneficio-riesgo de un fármaco en una situación determinada sigue un proceso riguroso: una revisión metódica y reproducible de la literatura, utilización de criterios de eficacia importantes para los pacientes, jerarquización de la información según la calidad de la evidencia, comparación con el tratamiento de referencia (cuando existe), teniendo en cuenta los efectos indeseables, incluyendo los aspectos desconocidos y las incertidumbres.
- Este informe cubre todos los medicamentos analizados por Prescrire entre 2010 y 2021 que cuentan con un permiso de comercialización en Francia o en la Unión Europea. Se identificaron 105 medicamentos con un balance beneficio-riesgo desfavorable en todas las situaciones clínicas en las que están autorizados (salvo en las raras ocasiones que especificamos (89 están comercializados).
- En la mayoría de los casos que se ha incluido un medicamento en esta lista que parece deseable se debe a que hay otras opciones de tratamiento con mejor balance riesgo -beneficio.
- Cuando el paciente se encuentra en situaciones límite, porque no hay alternativas terapéuticas y tiene un problema grave de salud, no se debe exponer al paciente a riesgos importantes cuando no se ha demostrado la eficacia clínica. El uso de estos medicamentos en la investigación clínica podría ser aceptable, siempre que se informe adecuadamente al paciente, con un lenguaje adaptado a su nivel de comprensión, sobre los objetivos del estudio y la falta de información sobre el balance riesgo-beneficio del tratamiento. En el resto de casos es preferible ofrecer un acompañamiento apropiado y tratamiento sintomático para ayudar al paciente a afrontar la ausencia de un tratamiento que pueda cambiar su pronóstico o mejorar su calidad de vida.

Este resumen, que Prescrire presenta anualmente, incluye todos los medicamentos que Prescrire ha ido revisando detalladamente desde 2010. La lista se va actualizando cada año, se agregan o eliminan productos o presentaciones de productos en base a la información que va surgiendo de los programas farmacovigilancia, del análisis de los resultados de los ensayos clínicos o de los estudios observacionales, o por la comercialización de otros medicamentos con mejor perfil de seguridad y eficacia. El documento original de Prescrire, que se puede acceder en el enlace que aparece en el encabezado (en

francés) incluye las referencias a las publicaciones originales de Prescrire sobre cada uno de los productos.

Métodología fiable, rigurosa e independiente

La información que se incluye en esta lista parte de los informes detallados que Prescrire ha ido publicando durante los últimos 12 años sobre la eficacia y seguridad de los medicamentos nuevos, las nuevas indicaciones, y las reevaluaciones de los datos disponibles sobre cada producto.

Prescrire está financiado íntegramente por sus suscriptores. Las empresas, entidades públicas, empresas de seguros de salud u organizaciones responsables de la organización de los sistemas de salud no tienen ningún tipo de influencia sobre el contenido de sus publicaciones.

Prescrire no tiene conflictos de interés de tipo comercial o corporativos, y realiza trabajo en equipo (que es multidisciplinario e incluye a metodólogos, farmacólogos clínicos, médicos, editores médicos etc.). Una parte importante de su trabajo consiste en:

- Hacer una revisión metódica y reproducible de la información existente siguiendo los siguientes pasos:
 - Jerarquización de la información de eficacia, dando prioridad a los datos que se consideran más confiables (mayor calidad de evidencia): los ensayos clínicos aleatorizados y de doble ciego
 - Comparación con el tratamiento de referencia (si existe) o tras establecer cual sería el mejor tratamiento con el que se puede comparar
 - Análisis de los resultados, dando prioridad a los resultados clínicos que son más importantes para los pacientes, y evitando la utilización de medidas indirectas de impacto.
- Un análisis detallado de los efectos indeseables. Esta parte es más complicada porque suele haber menos datos de seguridad que de eficacia. El análisis de Prescrire se basa en todo lo aprendido en la investigación preclínica, en los ensayos en animales, en los ensayos clínicos y en los datos de farmacovigilancia y estudios especiales. La información de seguridad surge a medida que los productos van siendo utilizados por un mayor número de gente. A veces tienen que transcurrir años para conocer el patrón de seguridad de un producto.
- Ser cauteloso con la información empírica, experiencia personal: evaluación con sesgos. La evaluación riesgo-beneficio basada en la experiencia personal es importante para identificar hipótesis a estudiar, pero puede estar muy sesgada, por lo que se considera de poco valor. A veces la

evolución del paciente no se debe al tratamiento sino a otros factores externos que se desconocen, incluyendo el efecto placebo, la evolución natural de la enfermedad, cambios en el estilo de vida, el uso de otros tratamientos. Los ensayos clínicos son los que nos permiten evitar esos sesgos.

Prescrire insiste en que cuando los pacientes se enfrentan a una enfermedad grave para la que no hay tratamiento no hay que tratarlos como conejillos de indias. Los “ensayos” con medicamentos pertenecen a la esfera de la investigación clínica formal y no a la atención sanitaria. Puede ser útil inscribir a pacientes en ensayos clínicos, siempre que estén bien informados de los riesgos, de la naturaleza incierta de los posibles beneficios, y de que los resultados del ensayo aportarán al conocimiento médico.

Sin embargo, los pacientes siempre deben ser conscientes de que tienen la opción de negarse a participar en ensayos clínicos o a recibir tratamientos de “uso compasivo” con un balance riesgo-beneficio incierto. También se les debe asegurar que, si se niegan seguirán recibiendo la mejor atención posible. Los tratamientos paliativos y sintomáticos ayudan al paciente, aunque no modifiquen la evolución del problema subyacente.

Las entidades reguladoras han aprobado la comercialización de 105 medicamentos que son más riesgosos que útiles

Prescrire incluye en la lista de medicamentos a evitar a aquellos que:

- Exponen al paciente a riesgos excesivos comparados con los beneficios
- Se trata de medicamentos antiguos y han salido medicamentos nuevos con mejor perfil de seguridad y eficacia
- Medicamentos nuevos cuyo balance riesgo beneficio es peor al de los tratamientos más antiguos
- Medicamentos que no han probado ser más eficaces que el placebo y que exponen al paciente a efectos indeseables que pueden llegar a ser graves.

Cambios principales respecto a la lista de 2021

Un fármaco más a evitar: fenfluramina. La fenfluramina (Fintepla), una antigua anfetamina que ha recibido el permiso de comercialización para tratar la enfermedad de Dravet, una forma rara y grave de epilepsia infantil. Se ha eliminado porque expone al paciente a estados convulsivos más frecuentes y a largo plazo a riesgos cardiovasculares graves.

Se han eliminado de la lista de medicamentos a evitar las gliflozinas, el colirio de ciclosporina y la cimetidina. A pesar de que tienen muchos efectos indeseables, ha surgido información de eficacia, es decir han mejorado indicadores clínicos.

• **Las gliflozinas**, también conocidas como inhibidores de SGLT2 (cotransportador renal sodio-glucosa tipo 2) están autorizadas para diversos tratamientos: diabetes tipo 1 o tipo 2, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal crónica. Cuatro gliflozinas están autorizadas en la Unión Europea: canagliflozina (Invokana; y combinada con metformina [Vokanamet]), dapagliflozina (Forxiga. combinada con metformina [Xigduo]; y combinada con saxagliptina [Qtern]), empagliflozina (Jardiance;

combinado con metformina [Synjardy]; y combinado con linagliptina [Glyxambi]) y ertugliflozina (Steglatro; combinado con metformina [Segluromet]; y combinado con sitagliptina [Steglujan]).

El balance beneficio-riesgo de todas las gliflozinas en la prevención de las complicaciones de la diabetes tipo 1 o tipo 2 es generalmente desfavorable. Sin embargo, algunos datos muestran una reducción de la mortalidad total entre los pacientes con lesión renal moderada o grave que reciben tratamiento con dapagliflozina, la mayoría de los cuales eran diabéticos; o una reducción del riesgo de enfermedad renal terminal tras 3 años de tratamiento con canagliflozina en pacientes con nefropatía diabética, pero con un riesgo bastante mayor de cetoacidosis.

En algunos pacientes con insuficiencia cardíaca que a pesar de recibir un tratamiento optimizado tienen dificultades para realizar actividades físicas, con o sin diabetes, la dapagliflozina redujo la frecuencia de complicaciones graves de la insuficiencia cardíaca, pero no hay evidencia clara de su efecto sobre la mortalidad.

Todas las gliflozinas tienen muchos efectos secundarios, incluyendo infecciones urogenitales, infecciones cutáneas graves del perineo, cetoacidosis y posiblemente un mayor riesgo de amputación del dedo del pie. A finales de 2021 Prescrire retiró a las gliflozinas de la lista, pero sigue siendo difícil determinar qué pacientes pueden verdaderamente beneficiarse de su consumo.

• Las gotas oftálmicas de ciclosporina se aprobaron por primera vez para el ojo seco con queratitis grave (con el nombre de marca Ikervis). Para esa indicación, no ha demostrado tener mayor eficacia clínica que un placebo, aunque expone a las personas a riesgos desproporcionados: dolor e irritación ocular frecuentes, efectos inmunosupresores y posiblemente cáncer ocular o perioculares. Por eso se incluyó en la lista de medicamentos a evitar de 2021. Desde entonces, las gotas oftálmicas de ciclosporina también se han autorizado para tratar las formas graves de queratoconjuntivitis primaveral, una forma rara de alergia estacional grave (nombre de marca Verkazia), donde puede ser útil cuando no es deseable utilizar de forma continua un colirio con corticosteroide.

• **La cimetidina** (Cimetidina Mylan ° u otro), un antihistamínico H2 autorizado para tratar diversos problemas gastroesofágicos. Inhibe muchas isoenzimas del citocromo P450, por lo que facilita la acumulación de otros medicamentos que se puedan tomar concomitantemente, exponiéndolos a eventos adversos dosis-dependientes. Su balance beneficio-riesgo es desfavorable en comparación con otros antihistamínicos H2 que no tienen este tipo de interacciones farmacológicas. Sin embargo, a finales de 2021, en Francia, la falta de disponibilidad de ranitidina convierte a la cimetidina en el único antihistamínico H2 disponible en forma adecuada para tratar a lactantes con reflujo gastroesofágico complicado por esofagitis. Es una alternativa al omeprazol.

Se retiran tres medicamentos de la lista porque se han dejado de comercializar. Estos tres medicamentos tienen un balance beneficio-riesgo desfavorable para las indicaciones para las que se habían autorizado, y se han retirado de la lista de medicamentos a evitar porque a finales de 2021 ya no están disponibles en Francia, Bélgica y Suiza.

- Hay que evitar la atapulgita (Actapulgita y en combinación en Gastro pulgita), una arcilla medicinal que se utiliza para tratar diversos problemas intestinales porque está contaminada con plomo (es una contaminación natural).
- La combinación a dosis fija de estrógeno equino conjugado + bazedoxifeno (Duavive), un estrógeno combinado con un agonista-antagonista de los receptores de estrógenos, tiene un balance beneficio-riesgo desfavorable en los síntomas asociados a la menopausia por los riesgos de trombosis y hormonas, y cánceres dependientes que se han evaluado muy poco.
- La combinación de prednisolona con salicilato de dipropilenglicol (Cortisal) de uso dérmico tiene un balance beneficio-riesgo desfavorable como tratamiento para aliviar el dolor en caso de esguince o tendinitis, por los efectos adversos de los corticosteroides y las reacciones de hipersensibilidad a los salicilatos.

Se vuelve a incluir el ulipristal 5 mg: Se le ha otorgado un nuevo permiso de comercialización, pero no debería utilizarse. Ulipristal 5 mg (Esmya ^o), es un antagonista del receptor de progesterona y un agonista parcial que se utiliza para tratar los fibromas uterinos, tiene una relación riesgo-beneficio desfavorable porque expone a daño hepático graves, que pueden requerir un trasplante. En marzo de 2020, se suspendió la autorización europea de comercialización de Esmya, pero ha vuelto a ser autorizado y comercializado en Bélgica.

Lista de medicamentos a evitar

El lector puede encontrar la lista completa de los medicamentos que Prescrire considera que hay que evitar para tratar ciertos problemas de salud y su justificación en el enlace que aparece en el encabezado. Salud y Fármacos reproduce el nombre de los productos, pero no incluye información sobre la posible utilidad del fármaco para otras indicaciones, ni la justificación de Prescrire para incluir a ese medicamento y su indicación correspondiente en la lista de medicamentos a evitar.

Tratamientos oncológicos, para pacientes transplantados y para tratar problemas hemagológicos: defibrotida, los oncológicos (mifamurtide [Mepact], panobinostat [Farydak], trabectedine [Yondelis], vandetanib [Capelsa], vinflunine [Javior]).

Tratamientos en cardiología: aliskirene [Rasilez], bezafibrato [Befiza], ciprofibrato [Lipantor], fenofibrato [Lipanthyl], dronedarona [Multaq], ivabradina [Precoralan], nicorandil [Ikore], olmesartan [Alteis, Olmetec y asociado con hidroclorotiacida en Alteisduo, Coolmetec; y asociado con amlodipina en Axeler, Sevikar], ranolazina [Ranexa], trimetacina [Vastare], vernakalant [Brinavess].

Tratamientos en dermatología y alergología. Finasterida [Propecia], mequitazina [Primalan], pimecrolimus dérmico [Elide], tracolimus dérmico [Protopic], prometazina inyectable [Fenergan].

Tratamientos para la diabetes – nutrición: Las gliptinas (alogliptina [Vipidia] y asociada con la metformina [Vipdomet], la linagliptina [Trajenta] y asociada con la metformina [Jentaducto], saxagliptina [Onglyza] y asociada con la metformina [Komboglyze], la sitagliptina [Januvia, Xelevia] y

asociada con la metformina [Janumet, Velmetia] y la vildagliptina [Galvus] y asociada con la metformina [Eucreas]), pioglitazona (Actos), la asociación bupropión y naltrexona [Mysimba], el orlistat [Xenical].

Tratamientos para el dolor – reumatología: aceclofenaco [Cartrex]. Diclofenaco [Voltarén]; los coxibs (celecoxib [Celebrex], etoricoxib [Arcoxia], parecoxib [Dynastat]; el gel de ketoprofeno [Ketum], el meloxicam [Mobic], piroxicam [Feldene], tenoxicam [Ticotil]. Tratamientos para la artrosis: la diacereina [Art 50], la glucosamina [Fiexea]. Relajantes musculares: mefenesina [Decontracty], mtocarbamol [Lumirelax], tiocolchicosida [Miorel]. Osteoporosis: denosumab de 60 mg [Prolia]; romosozumab [Evenity]. [HexaquinaOtros: capsazina en parches [Qutenza], la quinina [Hexaquina, Okimus], la combinación colchicina con polvo de opio y tiemonium [Colchimax].

Tratamiento en gastroenterología. El ácido obeticólico [Ocaliva], las arcillas medicamentosas (diosmectita [Smecta], hidrotalcita [Rennieliqo], monmectita [Bedelix] y en asociación [Gelox], y caolín [en asociación [Gastropax y Neutroses], la domperidona [Motilium] droperidol [Droleptan], metopimacina [Volagne, vogalib], la prucaloprida [Resolor], la pomada de trinitrato de glicerina a 0,4% [Rectogesic]

Tratamientos para problemas ginecológicos: tibolone (Livia), ulipristal de 5 mg [Esmya].

Infectología: moxifloxacina [Lizilox]

Tratamientos en neurología: tratamientos para la enfermedad de Alzheimer: (donepezil [Aircept], la galantamina [Reminyl], la rivastigmina [Exelon], la memantina [Ebixa]), tratamiento de la esclerosis en placas: alemtuzumab [Lemtrada], el natalizumab [Tysabri], la teriflunomida [Aubagio]; otros: la fenfluramina [Fintepia], flunaricina [Sibelium], exetorona [Nocerterona], ginko biloba [Tanakan], naftidrofuril [Natiflux], piracetam [Nootropy], el tocopone [Tasmar].

Tratamientos oftalmológicos: idebenona [Raxone]

En otorrinolaringología y neumología: ambroxol [Muxo], bromexina [Bosilvon], oxomemazina [Toplexil], pentoxiverina [jarabe de vicks], folcodina [Biocalyptol]. Para el dolor de garganta: alfa-amilasa [Maxilase] pulverizador de tixocortol 9 asociado con clorhexidina [Thiovalone]. Otros: anticongestivos por vía oral o nasal (efedrina, nafozolina, oximetazolina, fenilefrina, pseudoefedrina, tuaminohepatona, xilometazolina), el manitol inhalado [Bronchitol], el roflumilast [Daxas].

Tratamientos psiquiátricos y dependencia de drogas.

Tratamientos para la depresión: agomelatina [Valdoxan], citalopram [Seropram] y escitalopram [Seroplex], duloxetina [Cymbalta], milnacipran [Milnacipran Arrow], venlafaxina [Effexor], esketamina [Spravato], tianeptina [Stabieon]. Otros psicotrópicos: la dapoxetina [Priligy], etifoxina [Stresam].

Tratamientos para dejar de fumar: el bupropion [Zyban].

Tratamientos en urología: polisulfato de pentosan por vía oral [Elmiron]

Prolongación del intervalo QT, torsade de pointes y muerte súbita cardíaca inducida por fármacos

Rev Prescrire 2021; 41 (452): 428-436

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022; 25(1)*

Tags: Antiarrítmicos, disopiramida, hidroquinidina, procainamida, quinidina, amiodarona, dronedarona, Cibenzolína, flecainida, ivabradina, ranosalina, anagrelida, neurolépticos, tioridazina, droperidol, haloperidol, clorpromazina, pimozida, antidepresivos tricíclicos, amitriptilina, imipramina, citalopram, escitalopram, fluoxetina, vanlafaxina, mirtazapina, mianserina, agomelatina, guanfacina, pregabalina, gabapentina, eritromicina, moxifloxacino, levofloxacino, inhibidores de la proteasa del VIH, saquinavir, efavirenz, rilpivirina, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, hidroxicina, ebastina, mizolastina, alimemazina, mequitazina, prometazina, alizaprida, domperidona, metoclopramida, metopimazina, metadona, tramadol, salbutamol, formoterol, pentoxiverina, antiandrógenos, triptorelina, degarelix, bicalutamida, drospirenona, famotidina, inhibidores de la tirosina quinasa, ribociclib, trióxido de arsénico, eribulina, vinflunina, panobinostat, toremifeno

Puntos clave

- El síndrome de QT largo se refiere a la prolongación del intervalo QT en un electrocardiograma (ECG), ya sea de origen congénito o adquirido. Se asocia con riesgo de muerte súbita por arritmia ventricular severa, incluyendo torsade de pointes y fibrilación ventricular.
- El intervalo QT varía entre individuos, y cambia con la frecuencia cardíaca. Los pacientes cuyo intervalo QTc (el intervalo QT corregido por la frecuencia cardíaca) supera los 500 milisegundos o es más de 60 milisegundos más largo que en un ECG anterior se consideran en alto riesgo de torsade de pointes y muerte súbita.
- El síndrome de QT largo generalmente es asintomático. El tipo y la gravedad de los síntomas dependen especialmente del ritmo y la duración de la torsade de pointes. Estos síntomas incluyen palpitaciones, mareos, síncope y, en ocasiones, convulsiones generalizadas que pueden confundirse con epilepsia.
- Los factores que incrementan el riesgo de desarrollar el síndrome de QT largo o aumentan la gravedad de un síndrome de QT largo preexistente y los trastornos resultantes incluyen: ser de sexo femenino, edad avanzada, hipopotasemia (por cualquier causa) y bradicardia.
- Muchas sustancias, incluyendo numerosos fármacos, prolongan el intervalo QT de forma directa al afectar la función de la membrana de las células cardíacas.
- Hay muchos fármacos que prolongan el intervalo QT por sus efectos directos sobre el corazón, incluyendo antiarrítmicos, neurolépticos, antidepresivos, fármacos empleados en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad, antiepilépticos, antibióticos fluoroquinolonas, antibióticos macrólidos, antirretrovirales, antipalúdicos, antifúngicos azoles, antihistamínicos, antieméticos, opioides, broncodilatadores, fármacos para la vejiga hiperactiva,

antiandrógenos y fármacos citotóxicos.

- Cuando se decide utilizar uno de estos fármacos, tras una evaluación meticulosa de sus beneficios anticipados, se debería corregir cualquier otro factor de riesgo (como alteraciones electrolíticas) si es posible antes de iniciar el tratamiento, y posteriormente realizar seguimiento. Se debe prestar especial atención a las interacciones con otros fármacos, el pomelo o el hábito tabáquico.
- La prolongación del intervalo QT a menudo cede cuando se reduce la dosis y, por lo general, revierte cuando se suspende el fármaco, aunque debe transcurrir un período de tiempo que depende de la semivida del fármaco. A veces se requiere una reducción progresiva de la dosis. Si se observa torsade de pointes en un ECG, se debe suspender el fármaco y el paciente debe recibir monitorización electrocardiográfica.
- Cuando se emplea durante el embarazo un fármaco que prolonga el intervalo QT, el bebé está expuesto a los mismos efectos adversos que la madre, tanto en el útero como justo después de su nacimiento.
- Puede ser útil informar a los pacientes con factores de riesgo, incluyendo la exposición a fármacos que prolongan el intervalo QT, sobre los síntomas de la arritmia cardíaca, como las palpitaciones, los mareos, el síncope, etc.

El síndrome de QT largo es un problema de la repolarización cardíaca, que se identifica en un electrocardiograma (ECG) como una prolongación del intervalo QT. Puede ser congénito o adquirido. Se asocia con un riesgo de muerte cardíaca súbita por una arritmia ventricular grave, incluyendo torsade de pointes y fibrilación ventricular. Los síntomas, cuando están presentes, suelen ser palpitaciones, desmayos, síncope, convulsiones, hipotensión severa, parada cardíaca o muerte súbita.

Los fármacos que prolongan el intervalo QT pueden desencadenar síntomas en pacientes con síndrome de QT largo congénito. También pueden causar síndrome de QT largo adquirido [1].

Es difícil determinar la incidencia de los daños clínicos que causan los fármacos que prolongan el intervalo QT, porque los datos disponibles provienen de informes de casos y de pequeños estudios observacionales [1].

Un equipo holandés identificó 775 casos de muerte cardíaca súbita durante un período de casi 9 años en una base de datos de medicina general y comunitaria con 500.000 pacientes. 24 (3,1%) de estos 775 pacientes estaban siendo tratados con un fármaco que prolonga el intervalo QT. Los 775 casos se compararon con 6.297 controles seleccionados al azar que fueron emparejados por edad y sexo. Se detectó una asociación estadísticamente significativa entre el uso de fármacos no cardíacos que prolongan el intervalo QT y la muerte súbita cardíaca (odds ratio [OR] ajustada = 2,7). El mayor riesgo se

asoció con los fármacos neurolépticos empleados para el tratamiento de la psicosis (OR ajustada = 5,0) [1, 2].

Se sabe poco sobre la incidencia de torsade de pointes inducida por fármacos en la población general. Un estudio estimó que representa 1 de cada 700 reacciones farmacológicas adversas notificadas [3].

La lista de fármacos que se sabe que prolongan el intervalo QT crece constantemente (a) [4].

La torsade de pointes se describió por primera vez en la década de 1960. Ya en el siglo XXI, tras la retirada del mercado de la cisaprida y terfenadina, en particular, las solicitudes de permisos de comercialización de fármacos que no son antiarrítmicos que se presentan a las autoridades reguladoras de la Unión Europea y de EE UU deben incluir estudios para determinar si el fármaco puede afectar al intervalo QT [1, 5-7].

¿Qué factores influyen en el riesgo de desarrollar trastornos cardíacos asociados con el uso de fármacos que prolongan el intervalo QT? ¿Qué mecanismos se han sugerido? ¿Qué evaluaciones se realizan para determinar si un fármaco podría prolongar el intervalo QT? ¿Cuáles son los principales fármacos implicados?

Este artículo ofrece alguna información clave extraída de nuestra búsqueda bibliográfica. No aborda los fármacos que causan o empeoran la prolongación del intervalo QT de forma indirecta (al reducir el nivel de potasio, magnesio o calcio en sangre o al disminuir la frecuencia cardíaca).

Factores de riesgo de sufrir trastornos cardíacos asociados a fármacos que prolongan el intervalo QT

Hay muchos factores que afectan al intervalo QT por lo que no se puede predecir cuándo un fármaco inducirá una prolongación del QT. El riesgo de desarrollar torsade de pointes al consumir un fármaco que prolonga el intervalo QT aumenta en presencia de varios factores relacionados con el paciente, la dosis del fármaco, los incrementos rápidos de la dosis, los fármacos concomitantes y la coexistencia de más de uno de estos factores. El riesgo de torsade de pointes inducida por fármacos es alto si el intervalo QTc del paciente supera los 500 milisegundos o es más de 60 milisegundos más largo que en un ECG basal [1, 3].

Mujeres, edad avanzada, alteraciones electrolíticas, enfermedades cardíacas, renales o hepáticas, susceptibilidad genética, etc. La prolongación del intervalo QT y la torsade de pointes relacionada con fármacos son más frecuentes en mujeres y en adultos de edad avanzada.

También son más frecuentes en pacientes con alteraciones electrolíticas, especialmente hipopotasemia o hipomagnesemia, o con menor frecuencia hipocalcemia. Estas anomalías pueden deberse a fármacos (como diuréticos o laxantes), diarrea, vómitos o una enfermedad hepática o renal.

Muchas otras situaciones clínicas incrementan el riesgo de torsade de pointes: diversas anomalías del ECG, incluyendo la prolongación del QT u ondas T de morfología anómala; bradicardia; enfermedad cardíaca, especialmente insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio previo o hipertrofia ventricular

izquierda; trastornos tiroideos; hipoglucemia; antecedentes personales de presíncope o síncope, o antecedentes familiares de muerte súbita; susceptibilidad genética, etc. [1, 3, 8-10].

Efecto dosis-dependiente, aumento rápido de la dosis, efectos aditivos. El riesgo de desarrollar torsade de pointes al tomar un fármaco que prolonga el intervalo QT generalmente aumenta con la dosis, con un incremento demasiado rápido de la dosis o con concentraciones altas, por ejemplo, cuando la velocidad de infusión es demasiado rápida. La prolongación del intervalo QT a menudo cede cuando se reduce la dosis, y suele ser reversible al suspender el fármaco, durante un período que depende de la semivida de eliminación del fármaco. En algunos casos, es preferible retirar el fármaco de forma progresiva [1, 3, 11-14].

El riesgo de desarrollar torsade de pointes también aumenta cuando: se combinan fármacos que prolongan el intervalo QT (con efectos aditivos sobre el intervalo QT); se combina un fármaco que prolonga el intervalo QT con otro fármaco que ralentiza su metabolismo (lo que provoca la acumulación del fármaco que prolonga el intervalo QT); y se combina un fármaco que prolonga el intervalo QT con otro fármaco que causa alteraciones electrolíticas (como hipopotasemia inducida por un diurético) [1, 3, 8, 9, 15].

El riesgo también aumenta al consumir pomelo o zumo de pomelo, en parte al inhibir el metabolismo de ciertos fármacos que prolongan el intervalo QT y en parte a través de su un efecto directo sobre el corazón [1, 16, 17].

Evaluar el efecto de un fármaco sobre el intervalo QT

El efecto de un fármaco sobre el intervalo QT se puede evaluar cuando está en fase de desarrollo, y se puede hacer *in vitro*, *in vivo* y en ensayos clínicos, y después de su comercialización.

Membranas celulares y canales iónicos. Los fármacos que inducen el síndrome de QT largo actúan directamente sobre las membranas de las células cardíacas al interferir en una o más corrientes de iones: pueden aumentar las corrientes de iones de calcio y sodio hacia el interior; pueden alterar las proteínas de la membrana e interferir en los canales de potasio; y a menudo pueden bloquear la corriente "IKr" (hERG), mediada por el canal de potasio codificado por el gen KCNH2, evitando la salida de iones de potasio e interfiriendo en la repolarización ventricular. Una de las formas congénitas, el síndrome de QT largo tipo 2, se debe a una mutación en el gen KCNH2 [1, 3, 7, 8].

Evaluación *in vitro*. Antes de administrar un fármaco a humanos, se pueden realizar pruebas *in vitro* y en animales para evaluar si la sustancia o sus metabolitos pueden alterar la repolarización ventricular al prolongar el intervalo QT. El bloqueo de los canales de potasio, por ejemplo, puede evaluarse *in vitro* mediante cultivos celulares [7].

Cuanto mayor sea la relación entre la concentración plasmática del fármaco a dosis terapéuticas y la concentración que inhibe el 50% de los canales de potasio *in vitro*, mayor es el riesgo de arritmia ventricular y de muerte súbita [1].

Estudios de QT/QTc *in vivo*. Desde la década de los 2000, las solicitudes de permisos de comercialización de fármacos que no son antiarrítmicos deben incluir un "estudio exhaustivo de

QT/QTc” para evaluar el riesgo de taquiarritmia ventricular, incluyendo la torsade de pointes. Esto requiere hacer mediciones electrocardiográficas de los efectos del nuevo fármaco y sus metabolitos sobre el intervalo QT/QTc, en comparación con un placebo y un fármaco que prolonga el QT como control positivo [6].

Sin embargo, la correlación entre el grado de prolongación del intervalo QT y la incidencia de torsade de pointes es imperfecta, ya que en ocasiones la torsade de pointes se produce en ausencia de una prolongación sustancial del intervalo QT [3].

Efectos clínicos. También se deben recopilar datos sobre la incidencia de ciertos trastornos cardíacos en ensayos clínicos controlados, especialmente torsade de pointes, síncope, convulsiones, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y muerte súbita. Estos efectos se deben comparar con los observados en el grupo control, haciéndose análisis de subgrupos en función de la edad, el sexo, la presencia de cardiopatía o de alteraciones electrolíticas previas, y el consumo concomitante de fármacos [6].

Detección tras la comercialización del medicamento. Hay que recopilar datos de farmacovigilancia sobre todos los fármacos, especialmente sobre los fármacos antiguos que no se sometieron a estudios específicos de su potencial de prolongación del intervalo QT antes de su comercialización [3].

En ocasiones, se realizan estudios electrocardiográficos o epidemiológicos de fármacos antiguos en respuesta a informes de efectos adversos de esta naturaleza [18, 19].

En la práctica. Tenga precaución al elegir un fármaco que prolonga el intervalo QT y monitoree los efectos del tratamiento. Antes de prescribir, hay que sopesar concienzudamente los beneficios anticipados del tratamiento con los factores de riesgo del paciente, los tratamientos concomitantes y las otras opciones terapéuticas disponibles. Por ejemplo, el riesgo es particularmente alto en un paciente con un síndrome de QT largo congénito o adquirido conocido [3, 8, 9].

Cuando se decide utilizar un fármaco que prolonga el intervalo QT, antes de iniciar el tratamiento se deben aliviar los factores de riesgo, si es posible, por ejemplo, hay que corregir las alteraciones electrolíticas. También se debe monitorear el tratamiento, especialmente en pacientes tratados con diuréticos depletos de potasio [3, 20].

Algunas guías recomiendan realizar un ECG antes de prescribir estos fármacos y durante el tratamiento. Esto parece una precaución razonable en pacientes con factores de riesgo, especialmente al inicio del tratamiento. Si el intervalo QTc se prolonga, sería prudente considerar una alternativa o reducir la dosis, y suspender el fármaco si el intervalo QT excede los 500 milisegundos. La disminución progresiva de la dosis está justificada en determinadas situaciones clínicas [3, 9].

Si el electrocardiograma muestra el desarrollo de torsade de pointes, se debe suspender el fármaco y el paciente debería someterse a una monitorización electrocardiográfica continua [3, 8].

Al combinar fármacos o suspender un fármaco concomitante hay que tener en cuenta las interacciones farmacológicas, porque la suspensión de un inhibidor enzimático, por ejemplo, podría aumentar el efecto de prolongación del intervalo QT y precipitar trastornos cardíacos [3].

Fumar acelera el metabolismo de ciertos fármacos, en particular los neurolépticos, antidepresivos y antiarrítmicos. Se debe vigilar de cerca a los pacientes que dejan de fumar y ajustar las dosis de sus fármacos para evitar una sobredosis. Como este efecto no está mediado por la nicotina, no se previene con el uso de productos de reemplazo de la nicotina [21].

Durante el embarazo hay que tomar especial precauciones especiales, ya que el bebé, mientras está en el útero y justo después de su nacimiento estará expuesto a los mismos efectos adversos cardíacos que la madre [11, 22, 23].

Puede ser útil informar a los pacientes con factores de riesgo sobre los síntomas de la arritmia cardíaca, como palpitaciones, mareos, síncope, etc. [3].

Fármacos que prolongan el intervalo QT

Hay una gran cantidad de fármacos que prolongan el intervalo QT.

Antiarrítmicos y otros fármacos utilizados en cardiología.

Varios antiarrítmicos conllevan un riesgo alto de prolongación del intervalo QT y torsade de pointes. El riesgo de desarrollar torsade de pointes es mayor durante los primeros días de tratamiento [3]. Los antiarrítmicos de clase Ia, como disopiramida, hidroquinidina, procainamida y quinidina, tienen estos efectos incluso a dosis subterapéuticas [1, 3].

Entre los antiarrítmicos de clase III, sotalol induce torsade de pointes en entre el 2% y el 4% de los pacientes. La amiodarona prolonga el intervalo QT y ha habido informes raros de torsade de pointes. Sus efectos adversos se pueden desarrollar tras el cese del tratamiento, debido que tiene una semivida de eliminación larga, de entre 20 y 100 días [3]. También se incluye la dronedarona [24].

Varios estudios han documentado una prolongación del intervalo QT con cibenzolina oral o intravenosa, que tiene propiedades de clase Ia, III y IV [25]. También se han notificado casos con otras clases de antiarrítmicos, como flecainida [3].

La ivabradina, que se utiliza para el tratamiento de la angina y la insuficiencia cardíaca, puede provocar diversos trastornos cardiovasculares, que en ocasiones pueden llegar a ser fatales, como la prolongación del intervalo QT, torsade de pointes, bradicardia severa, fibrilación auricular e infarto de miocardio [26].

Ranolazina, autorizada para su uso en la angina, prolonga el intervalo QT y conlleva un riesgo de torsade de pointes [12].

Anagrelida, un antiplaquetario y vasodilatador que se utiliza para tratar la trombocitemia esencial, presenta muchos efectos adversos de tipo cardíaco, incluyendo la prolongación del intervalo QT y torsade de pointes [27].

Neurolépticos. Se incluyen todos los neurolépticos, ya sean de primera o de segunda generación (también denominados “atípicos”), y el riesgo es aún mayor cuando se combinan dos neurolépticos [1, 11, 28-31]. Son una de las causas del exceso de mortalidad por trastornos del ritmo que se observa entre los pacientes esquizofrénicos. Por ejemplo, un estudio epidemiológico realizado en el Reino Unido, que incluyó a 495 pacientes con trastornos psiquiátricos, determinó que el 8% de los pacientes tenía un intervalo QTc prolongado. Se halló una correlación estadísticamente significativa y dosis-dependiente entre la prevalencia de la prolongación del QTc y el uso de neurolépticos. Algunos neurolépticos, como la tioridazina y el droperidol, estuvieron entre los fármacos implicados con mayor frecuencia. Se han notificado casos de prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas, incluyendo torsade de pointes y muertes súbitas, con haloperidol, especialmente a dosis altas o tras un aumento demasiado rápido de la dosis, en particular en los servicios de urgencias psiquiátricas [3, 11, 30]. Es frecuente que la clorpromazina prolongue el intervalo QT y se han notificado casos de torsade de pointes, fibrilación ventricular, parada cardíaca y muerte súbita. Se ha observado lo mismo con pimozida a dosis terapéuticas en pacientes sin factores de riesgo [3].

En un estudio no ciego de grupos paralelos que incluyó tres grupos de 28 a 32 pacientes tratados con risperidona, olanzapina o haloperidol, el intervalo QT aumentó en un promedio de 10 mseg con risperidona, 6,4 mseg con olanzapina y 4,7 mseg con haloperidol [11]. El riesgo de prolongación del intervalo QT a las dosis generalmente recomendadas parece menor con aripiprazol que con otros neurolépticos [28].

No hay evidencia de diferencias en el riesgo de muerte súbita entre los diferentes neurolépticos [28].

Antidepresivos. Los antidepresivos tricíclicos como la amitriptilina y la imipramina prolongan el intervalo QT y se han notificado casos de torsade de pointes [3].

Entre los inhibidores “selectivos” de la recaptación de serotonina (ISRS), los que causan efectos adversos son más marcados con citalopram y escitalopram, que han provocado arritmia ventricular, incluyendo torsade de pointes. Un estudio basado en datos de seguros médicos de Taiwán mostró un aumento del riesgo de muerte súbita cardíaca con citalopram en comparación con otros antidepresivos que no prolongan el intervalo QT. Este efecto se ha descrito con otros ISRS, como la fluoxetina. Los fetos y recién nacidos cuyas madres recibían tratamiento con un ISRS tienen un riesgo más alto, estadísticamente significativo, de sufrir estos trastornos que los niños no expuestos [3, 15, 22, 32].

Venlafaxina tiene efectos tanto serotoninérgicos como noradrenérgicos. Prolonga el intervalo QT de forma dosis-dependiente. En casos de sobredosis, este efecto agrava sus otros efectos adversos cardiovasculares graves, que pueden incluir una parada cardíaca [33].

En marzo de 2016, la base de datos europea de farmacovigilancia contenía 16 casos de torsade de pointes y 11 casos de prolongación del intervalo QT relacionados con mirtazapina, y 5 casos de torsade de pointes y 1 caso de prolongación del intervalo QT vinculado a mianserina [34].

Se han notificado casos de arritmia cardíaca, incluyendo prolongación del intervalo QT, palpitaciones y una muerte asociados al uso de la agomelatina, un agonista del receptor de la melatonina [13].

Fármacos empleados para el trastorno por déficit de atención e hiperactividad. Se han notificado casos de prolongación del intervalo QT con atomoxetina, un inhibidor “selectivo” de la recaptación de noradrenalina, desde que se comercializó en EE UU. Este efecto no se había observado durante los ensayos clínicos. También se han notificado casos de muertes súbitas [3, 35].

Se han notificado casos de palpitaciones, síncope, arritmia, parada cardíaca y muerte súbita con metilfenidato de anfetamina, tanto en adultos como en niños [20, 36].

La guanfacina, antiguamente utilizada como un antihipertensivo de acción central, disminuye la frecuencia cardíaca y provoca prolongación del intervalo QT o síncope [37].

Antiepilépticos. Se sabe que la gabapentina y la pregabalina producen varios trastornos cardíacos, como bradicardia, prolongación del intervalo QT y palpitaciones [38]. La prolongación del intervalo QT rara vez ocurre con levetiracetam [39].

Antibióticos macrólidos, fluoroquinolonas. Se sabe que los antibióticos macrólidos, como eritromicina, prolongan el intervalo QT y se asocian con la torsade de pointes, especialmente cuando se administran por vía intravenosa o a dosis altas [3, 40, 41].

Las fluoroquinolonas prolongan el intervalo QT. El efecto es más marcado con moxifloxacino (especialmente por vía intravenosa) y levofloxacino que con ciprofloxacino u ofloxacino [3]. Una revisión sistemática y un metaanálisis de 13 estudios (ensayos clínicos y estudios epidemiológicos) cuantificaron estos riesgos y compararon diferentes fluoroquinolonas. El riesgo general de arritmia cardíaca en los pacientes tratados con una fluoroquinolona fue aproximadamente el doble en comparación con pacientes no expuestos (OR = 1,9; IC95% = 1,2-2,8). Fue cuatro veces mayor en los pacientes que tomaban moxifloxacino (OR = 4,1; IC95% = 2,6-6,4), en comparación con levofloxacino (OR = 1,9; IC95% = 1,4-2,6) y ciprofloxacino (OR = 1,5; IC95% = 1,04-2,2). La mortalidad cardiovascular fue mayor entre los usuarios de fluoroquinolonas que entre los pacientes no expuestos (OR = 1,7; IC95% = 1,4-2,1). El riesgo de mortalidad cardiovascular fue 3,5 veces mayor con moxifloxacino que con ciprofloxacino (OR = 3,5; IC95% = 1,8-6,9) [42].

Antirretrovirales. Informes de casos y estudios específicos han descrito la prolongación del intervalo QT en pacientes tratados con inhibidores de la proteasa del VIH, como saquinavir, e inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos, como efavirenz o rilpivirina [43-45].

Antipalúdicos y sus derivados, antiparasitarios. Artemisinina y sus derivados artesunato y arteméter prolongan el intervalo QT, y más aún en las combinaciones de arteméter + lumefantrina o arteminimol + piperquina, porque ambos agentes presentan este efecto [17, 46, 47]. La quinina y la cloroquina prolongan el

intervalo QT con un efecto dosis-dependiente débil y se han relacionado con casos raros de torsade de pointes [3, 48].

También se incluyen algunos productos fabricados a partir de hojas secas de la *Artemisia annua* L. (también llamada comúnmente ajeno dulce o ajeno chino), comercializados para varios trastornos, y la hidroxicloroquina, un derivado de la cloroquina, que se utiliza para tratar enfermedades inflamatorias [20, 49].

El antiparasitario pentamidina puede provocar torsade de pointes cuando se administra por vía intravenosa [3].

Antifúngicos azoles. Los antifúngicos azoles como itraconazol, ketoconazol y posaconazol generalmente prolongan el intervalo QT, mientras que isavuconazol lo acorta [3, 50, 51].

Antihistamínicos. Se han notificado casos de prolongación del intervalo QT y torsade de pointes e incluso fallecimientos, en ocasiones en niños pequeños, desde la comercialización de hidroxicina, un antihistamínico con propiedades sedantes y antimuscarínicas utilizado para el tratamiento de la ansiedad, la urticaria, el insomnio y como sedación preoperatoria [3, 52].

Entre los antihistamínicos descritos como no sedantes y sin actividad antimuscarínica, terfenadina y astemizol se retiraron del mercado en la década de 1990 debido al riesgo de trastornos ventriculares graves. Los estudios de cohortes y los datos procedentes de varias bases de datos de farmacovigilancia, incluyendo informes de torsade de pointes y fallecimientos, han confirmado los datos de pruebas in vitro, que muestran un aumento del riesgo con ebastina y mizolastina en comparación con cetirizina y loratadina. También se incluye rupatadina, que es similar a la loratadina, y desloratadina [14, 16, 53].

Los antihistamínicos neurolépticos fenotiazínicos, empleados en trastornos del sueño o alergias, como alimemazina, mequitazina y prometazina, pueden causar prolongación del intervalo QT y arritmia cardíaca, especialmente a través de interacciones farmacológicas. Un estudio mostró una prolongación significativa del intervalo QT con mequitazina, especialmente en pacientes con déficit de la isoenzima CYP2D6 del citocromo P450, pues metabolizan la mequitazina más lentamente que la media. Después de 10 días de tratamiento hay que utilizarla con precaución por el riesgo de que se acumule en el organismo [20, 54].

Antieméticos: antagonistas de 5-HT₃ (setrones), neurolépticos. Los antagonistas del receptor 5-HT₃, como ondansetrón, que se utilizan para el tratamiento de las náuseas y los vómitos, pueden provocar prolongación del intervalo QT y torsade de pointes. A la luz de estos efectos, se han introducido algunas precauciones sobre la dosis y la vía de administración, especialmente en pacientes tratados con quimioterapia cardiotoxicidad [3].

Se han atribuido casos de prolongación del intervalo QT, torsade de pointes, síncope, parada cardíaca y fallecimiento a varios antieméticos neurolépticos: alizaprida, domperidona, metoclopramida y metopimazina [3, 11, 18, 55-58]. Por ejemplo, 66 de los 490 informes de reacciones farmacológicas adversas atribuidas a metopimazina en la base de datos de

farmacovigilancia francesa son sobre trastornos cardiovasculares, incluyendo tres fallecimientos. Cuarenta pacientes con edades comprendidas entre 1 y 95 años, incluyendo tres niños, presentaron efectos adversos potencialmente relacionados con la prolongación del intervalo QT. La metopimazina se administró por vía parenteral en 26 casos, por vía oral en 14 casos y por vía rectal en 1 caso. Los efectos adversos informados fueron: desmayo, pérdida del conocimiento, mareos o vértigo (29 veces); parada cardiorrespiratoria (7 veces); síncope (4 veces); prolongación del intervalo QT (una vez), extrasístoles ventriculares (una vez) y fibrilación ventricular (una vez). La metopimazina fue el único fármaco sospechoso en 13 casos. Diez pacientes también habían tomado al menos otro fármaco conocido por aumentar el riesgo de torsade de pointes [57]. Un estudio con 31 neonatos en una unidad neonatal hospitalaria mostró una prolongación significativa del intervalo QT tras la administración de domperidona para el tratamiento del reflujo gastroesofágico [55].

Opioides. En un estudio específico, la metadona, que se utiliza como tratamiento sustitutivo de la dependencia a opiáceos, prolongó el intervalo QTc por encima de los 500 milisegundos en alrededor del 2% al 16% de los pacientes, un efecto que revirtió al reducir la dosis o al suspender el fármaco. Se han notificado casos de torsade de pointes, especialmente con dosis superiores a 100 mg/día [3].

El analgésico tramadol prolonga moderadamente el intervalo QT [59].

Loperamida se emplea para ralentizar el tránsito intestinal en la diarrea aguda. Cuando se usa a dosis altas, en un contexto de abuso o bajo tratamiento sustitutivo de la dependencia a opiáceos, la loperamida ha causado los siguientes efectos adversos: prolongación del intervalo QT, arritmias cardíacas graves como torsade de pointes y taquicardia ventricular, síncope, parada cardíaca y fallecimiento [3, 60].

Broncodilatadores y otros fármacos empleados en neumología. A dosis elevadas, los broncodilatadores pertenecientes a la clase de los agonistas beta-2, como salbutamol o formoterol, pueden provocar hipotasemia y diversos trastornos cardíacos, como prolongación del intervalo QT, taquicardia, síncope y muerte súbita. Estos efectos, debido especialmente a su acción simpaticomimética, son más marcados cuando se toman por vía sistémica que por vía inhalada [3, 61].

Durante un ensayo clínico en pacientes con EPOC, se produjo una prolongación del intervalo QT en el 4% de los pacientes tratados con glicopirronio inhalado, un broncodilatador con propiedades antimuscarínicas, frente al 1,1% de los pacientes en el grupo placebo; se notificó síncope en el 0,4% de los pacientes del grupo de glicopirronio, en comparación con ninguno en el grupo del placebo [62].

Pentoxiverina, utilizado como antitussivo, in vitro bloquea los canales del potasio. Expone a los pacientes al riesgo de sufrir diversos trastornos cardíacos, incluyendo prolongación del intervalo QT, palpitaciones y arritmia cardíaca. Además, se han notificado tres fallecimientos de bebés tratados con pentoxiverina, incluyendo dos muertes súbitas [63].

Fármacos empleados para tratar la vejiga hiperactiva. Los antimuscarínicos como fesoterodina, empleados para la vejiga hiperactiva, pueden provocar prolongación del intervalo QT y torsade de pointes [3, 64]. En ensayos clínicos de solifenacina en niños con vejiga neurogénica hiperactiva se informaron casos de interrupción del tratamiento por prolongación del intervalo QT [65].

También se incluye mirabegrón, un agonista del receptor beta-3 adrenérgico [66].

Antiandrógenos. Todos los antiandrógenos conllevan un riesgo de prolongación del intervalo QT: agonistas de gonadotropina como triptorelina o antagonistas como degarelix, antiandrógenos no esteroideos como bicalutamida, utilizados para el cáncer; progestágenos empleados como anticonceptivos, como drospirenona; y antagonistas del receptor H2 con efecto antiandrogénico, como famotidina, etc. [3, 67-69].

Citotóxicos para tratar el cáncer. Se ha observado una prolongación sustancial del intervalo QT con muchos inhibidores de la tirosina quinasa, una clase de fármacos citotóxicos empleados en varios cánceres, entre ellos el ribociclib. Este efecto se identificó desde la etapa de los ensayos clínicos y en estudios específicos, en ocasiones se acompañó de síncope, bradicardia, etc. Algunos de estos fármacos ocasionan vómitos, que pueden provocar hipopotasemia, lo que aumenta más aún el riesgo de arritmia cardíaca. También deben tenerse en cuenta numerosas interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas con fármacos que prolongan el intervalo QT, ya que se han producido muertes súbitas con dichas combinaciones [70-81].

También se incluyen otros fármacos citotóxicos con diferentes mecanismos de acción, como trióxido de arsénico, eribulina, vinflunina, panobinostat y toremifeno [1, 82-86].

Revisión producida colectivamente por el Equipo Editorial: sin conflictos de intereses

a- CredibleMeds.org es un sitio web con un enfoque especial en la prolongación del intervalo QT y sus causas, incluidos fármacos (ref. 87).

Búsqueda bibliográfica y metodología

Revisión basada en datos publicados en *La Revue Prescrire* hasta el número 449 (marzo de 2021), "Martindale The Complete Drug Reference" (versión electrónica www.medicinescomplete.com) y "UpToDate" (versión electrónica www.uptodate.com). También realizamos búsquedas de revisiones de expertos para esta indicación clínica. Nuestra última búsqueda se realizó el 19 de febrero de 2021. Esta revisión se elaboró utilizando la metodología estándar de *Prescrire*, que incluye la verificación de la selección de documentos y su análisis, revisión externa y múltiples controles de calidad.

- Berul CI et al. "Acquired long QT syndrome: definitions, causes, and pathophysiology" UpToDate. www.uptodate.com acceso 19 de febrero de 2021; 23 páginas.
- "Domperidone and sudden death" *Prescrire Int* 2006; 15 (86): 226.
- "Martindale The Complete Drug Reference" The Pharmaceutical Press, Londres.
- "E2d: Torsades de pointes" *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2021.

- "New drugs: watch out for unexpected adverse effects" *Prescrire Int* 2002; 11 (61): 150-151.
- ICH Harmonised tripartite guideline "The clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs E14" Mayo 2005: 14 páginas.
- ICH Harmonised tripartite guideline "The non-clinical evaluation of the potential for delayed ventricular repolarization (QT interval prolongation) by human pharmaceuticals S7B" Mayo 2005: 14 páginas.
- European Society of Cardiology "2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death" *Eur Heart J* 2015; 36: 2793-2867.
- Al-Khatib SM et al. "2017AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society" *Circulation* 25 de septiembre de 2018; 138: e272-e391.
- "Constipation del'adulte. Laxatifs dits "naturels": pas anodins pour autant" *Rev Prescrire* 2007; 27 (286): 588-591.
- "Severe ventricular arrhythmia and sudden death on neuroleptics" *Prescrire Int* 2002; 11 (61): 146-150.
- "Ranolazine. Stable angina: not worth the risk" *Prescrire Int* 2009; 18 (102): 148-150.
- "Agomelatine: a review of adverse effects" *Prescrire Int* 2013; 22 (136): 70-71.
- "Desloratadine: prolongation of QT interval added to the European Union SPC" *Prescrire Int* 2018; 27 (199): 294.
- "Citalopram + omeprazole: sudden cardiac death" *Prescrire Int* 2020; 29 (221): 298.
- "Ebastine and mizolastine: little evaluation of cardiac risk" *Prescrire Int* 2019; 28 (206): 178-180.
- "Artemether + lumefantrine. An alternative to atovaquone + proguanil" *Prescrire Int* 2008; 17 (94): 54-56.
- "Metoclopramide, domperidone: sudden cardiac death, ventricular arrhythmia" *Prescrire Int* 2016; 25 (175): 238-240.
- "Fenspiride: serious adverse effects that took a very long time to be taken into account" *Prescrire Int* 2019; 28 (209): 265-267.
- ANSM "RCP Lasilix" 30 de enero de 2019 + "RCP Plaquenil" 6 de agosto de 2020 + "RCP Primalan" 4 de enero de 2019 + "RCP Ritaline" 11 de septiembre de 2020.
- "Smoking cessation: toxic dose levels of certain drugs" *Prescrire Int* 2021; 30 (223): 43-44.
- "Antidépresseurs IRS in utero: allongements de l'intervalle QT chez les nouveau-nés" *Rev Prescrire* 2018; 38 (413): 189-190.
- "Ondansetron and pregnancy: possible congenital heart defects" *Prescrire Int* 2016; 36 (171): 129-130.
- "Dronedarone. Atrial fibrillation: too many questions about long-term adverse effects" *Prescrire Int* 2010; 19 (108): 149-152.
- "La cibenzoline allonge-t-elle parfois l'intervalle QT?" *Rev Prescrire* 2007; 27 (285): 556.
- "Ivabradine: more precautions to protect patients with coronary artery disease because of its cardiac harms" *Prescrire Int* 2015; 24 (165): 264.
- "Les copies du mois – Anagrélide: des effets cardiovasculaires souvent graves" *Rev Prescrire* 2018; 38 (420): 744.
- "Psychotic episode: which oral neuroleptic to choose? A choice tailored to each patient, based on the adverse effect profiles of the various options" *Prescrire Int* 2019; 28 (206): 183-189.
- "Persistent psychotic disorders and neuroleptics. Additive adverse effects when neuroleptics are combined" *Prescrire Int* 2020; 29 (211): 24-25.
- "Halopéridol injectable à action immédiate: recommandation de la voie IM" *Rev Prescrire* 2011; 31 (330): 266.
- "Paliperidone. Just a metabolite of risperidone, a neuroleptic soon off-patent" *Prescrire Int* 2007; 16 (92): 236-237.
- "Citalopram, escitalopram and QT prolongation" *Prescrire Int* 2016; 25 (174): 209-211.

33. "Venlafaxine: more dangerous than most "selective" serotonergic antidepressants" *Prescrire Int* 2016; 25 (170): 96-99.
34. "Mirtazapine and mianserin: QT prolongation and torsades de pointes" *Prescrire Int* 2016; 25 (177): 298.
35. "Atomoxetine. Attention-deficit/hyperactivity disorder: no better than methylphenidate" *Prescrire Int* 2010; 19 (105): 5-8.
36. "Methylphenidate: cardiac risks" *Prescrire Int* 2006; 15 (84): 138.
37. "Guanfacine and attention deficit hyperactivity disorder. Excessive drowsiness and serious cardiovascular harms" *Prescrire Int* 2017; 26 (186): 233-236.
38. "Gabapentine, prégabaline: fibrillations auriculaires?" *Rev Prescrire* 2019; 39 (424): 107.
39. European Commission "SPC Kepra" 21 de diciembre de 2020.
40. "COPD: a role for long-term azithromycin?" *Prescrire Int* 2018; 27 (190): 47-49.
41. "Telithromycin: a welcome market withdrawal" *Prescrire Int* 2018; 27 (196): 210.
42. "Fluoroquinolones: cardiovascular deaths" *Prescrire Int* 2019; 28 (207): 213.
43. "Rilpivirine. First-line treatment of HIV infection: efavirenz is better documented" *Prescrire Int* 2012; 21 (132): 262-265.
44. "Saquinavir: prolongation of PR and QT intervals" *Prescrire Int* 2011; 20 (112): 17.
45. "Éfavirenz: allongements de l'intervalle QT" *Rev Prescrire* 2018; 38 (419): 662.
46. "Severe malaria: artesunate is now the standard treatment" *Prescrire Int* 2011; 20 (120): 245.
47. "Arteminol + piperazine. Very slow piperazine elimination: cardiovascular risks and interactions" *Prescrire Int* 2014; 23 (145): 5-8.
48. "Quinine, cramps and heart failure: deaths" *Prescrire Int* 2016; 25 (175): 243.
49. "Extraits de la plante Artemisia annua: allongements de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme" *Rev Prescrire* 2021; 41 (448): 114-115.
50. "Posaconazole (Noxafil[®]) par voie intraveineuse centrale" *Rev Prescrire* 2017; 37 (408): 741.
51. "Isavuconazole (Cresemba[®]). Pas mieux que le voriconazole dans les aspergilloses invasives, et trop peu évalué dans les mucormycoses" *Rev Prescrire* 2017; 37 (407): 653-656.
52. "Hydroxyzine: trop d'effets indésirables cardiaques mortels" *Rev Prescrire* 2015; 35 (385): 819.
53. "Rupatadine (Wystamm[®]) solution buvable" *Rev Prescrire* 2017; 37 (407): 648.
54. "Alimémazine: vers une restriction des indications en France?" *Rev Prescrire* 2018; 38 (415): 341.
55. "Domperidone: QT prolongation in infants" *Prescrire Int* 2011; 20 (112): 14.
56. "Dans l'actualité – Vomissements chez les enfants: agir sans dompéridone" 4 de julio de 2019.
57. "Metopimazine: cardiac disorders" *Prescrire Int* 2018; 27 (193): 126-129.
58. "Alizapride: authorisation withdrawn for use in children" *Prescrire Int* 2020; 29 (214): 102.
59. "Tramadol: profil d'effets indésirables" *Rev Prescrire* 2020; 40 (437): 191.
60. "Lopéramide: usage détourné et torsades de pointes" *Rev Prescrire* 2015; 35 (377): 190.
61. "Chronic obstructive pulmonary disease. Useful medications for patients with recurrent symptoms" *Prescrire Int* 2016; 25 (176): 272-277.
62. "Glycopyrronium for inhalation. COPD: another antimuscarinic with cardiac adverse effects that require monitoring" *Prescrire Int* 2014; 23 (146): 36-39.
63. "Pentoxifyverine: antimuscarinic adverse effects and cardiac disorders" *Prescrire Int* 2019; 28 (208): 241-242.
64. "Fésotérodine (Toviaz[®]). "Hyperactivité vésicale": me-too de la toltérodine" *Rev Prescrire* 2012; 32 (349): 812.
65. "Solifénacine buvable (Vesicare[®]) et hyperactivité vésicale d'origine neurologique chez les enfants" *Rev Prescrire* 2019; 39 (429): 490.
66. "Mirabegron: hypertension, stroke" *Prescrire Int* 2016; 36 (387): 19.
67. "Effets indésirables des agonistes ou antagonistes de la gonadoreline dans le cancer de la prostate" *Rev Prescrire* 2019; 39 (427): 348.
68. "Degarelix. More rapid medical castration, nothing more" *Prescrire Int* 2010; 19 (107): 106-108.
69. "Drospirenone: QT prolongation and cardiac rhythm disorders" *Prescrire* 2019; 28 (206): 182.
70. "Ribociclib-Kisqali[®]. In operable or metastatic breast cancer: beware QT prolongation" *Prescrire Int* 2020; 29 (217): 178.
71. "Bosutinib. Chronic myeloid leukaemia in treatment failure: major toxicity" *Prescrire Int* 2014; 23 (151): 177.
72. "Midostaurin - Rydapt[®]. For some types of acute myeloid leukaemia: improved survival, but adverse effects underestimated" *Prescrire Int* 2019; 28 (201): 40.
73. "Tivozanib (Fotivda[®]) et cancer du rein métastaté. Nième anti-VEGF" *Rev Prescrire* 2019; 39 (424): 98-99.
74. "Crizotinib (Xalkori[®]) et cancer bronchique" *Rev Prescrire* 2017; 37 (404): 419.
75. "Ceritinib and non-small cell lung cancer. Yet another cancer drug authorised despite incomplete evaluation" *Prescrire Int* 2016; 25 (174): 209.
76. "Osimertinib (Tagrisso[®]) en première ligne dans certains cancers bronchiques métastasés ou inopérables" *Rev Prescrire* 2019; 39 (432): 729-730.
77. "Lenvatinib in differentiated thyroid cancer. Uncertain harm-benefit balance" *Prescrire Int* 2017; 26 (185): 202-203.
78. "Vandetanib. Too dangerous in medullary thyroid cancer" *Prescrire Int* 2012; 21 (131): 233.
79. "Nilotinib (Tasigna[®]) en première ligne dans la leucémie myéloïde chronique. Préférer l'imatinib, mieux éprouvé (bis)" *Rev Prescrire* 2011; 31 (337): 812.
80. "Vemurafenib with longer follow-up. Metastatic melanoma: a few extra months of life, but many adverse effects" *Prescrire Int* 2015; 24 (159): 89-90.
81. "Dasatinib: for some edifficult cases of adult leukaemia" *Prescrire Int* 2008; 17 (96): 149-150.
82. "Arsenic trioxide and a cute promyelocytic leukaemia. First-line choice for patients at low or intermediate risk of relapse" *Prescrire Int* 2018; 27 (193): 117-118.
83. "Eribulin and inoperable refractory or relapsed liposarcoma. An option to consider, but with severe adverse effects" *Prescrire Int* 2017; 26 (187): 260-261.
84. "Panobinostat. Multiple myeloma: too toxic!" *Prescrire Int* 2016; 25 (176): 257-259.
85. "Vinflunine. No benefit for bladder cancer patients despite statistical manipulation" *Prescrire Int* 2011; 20 (112): 11-13.
86. "Torémifène: allongement de l'intervalle QT" *Rev Prescrire* 2009; 29 (313): 826.
87. "Risk categories for drugs that prolong QT & induce Torsades de Pointes (TdP)" www.crediblemeds.org acceso 11 de enero de 2021: 14 páginas.

Advertencias de recuadro negro: riesgos legales que muchos médicos nunca ven venir*(Black Box warnings -- Legal risks that many physicians never see coming)*

Paul H. Axelsen, MD

Medscape, 27 de octubre de 2021

<https://www.medscape.com/viewarticle/960394>Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022; 25(1)***Tags: advertencias de caja negra, efectos adversos, medicina basada en la evidencia, etiquetas de medicamentos, etiquetado de medicamentos, ficha técnica de medicamentos, seguridad del paciente, litigación**

Casi todos los médicos prescriben, y cada receta requiere que un médico evalúe los riesgos y beneficios del medicamento para ese paciente. Si el paciente experimenta una reacción adversa a un medicamento, es posible que los médicos tengan que defender su evaluación riesgo-beneficio ante los tribunales.

La evaluación del riesgo se complica cuando hay una advertencia de recuadro negro que describe reacciones adversas potencialmente graves e incluso mortales que se han asociado al consumo de un medicamento. Algunos de los medicamentos que se recetan con mayor frecuencia tienen advertencias de recuadro negro y hay medicamentos que la FDA aprobó inicialmente sin advertencias de recuadro negro, pero se les agregó años más tarde.

Un problema grave de las advertencias de recuadro negro es que no existen mecanismos confiables para asegurar que los médicos las conozcan. Por lo general, los médicos no ven las advertencias en las etiquetas del empaque, al igual que tampoco suelen ver las píldoras y cápsulas que recetan. Los farmacéuticos que reciben los medicamentos empacados por los fabricantes podrían ser los únicos que ven las advertencias de recuadro negro impresas, pero incluso dichos farmacéuticos tienen pocas razones para leer cada etiqueta y notar cambios mientras están manipulando muchos paquetes a granel.

Este problema se ve agravado por las percepciones erróneas que muchos médicos tienen sobre las advertencias de recuadro negro y el escrutinio cada vez más intenso que perciben de parte de los medios de comunicación y de los tribunales. Los abogados pueden usar las advertencias de recuadro negro para hacer que un medicamento parezca peligroso, incluso cuando no lo es, y para lograr que los médicos parezcan imprudentes al recetarlos. Por lo tanto, es importante que los médicos entiendan qué son las advertencias de recuadro negro, qué no son, los problemas que causan y cómo minimizar estos problemas.

¿Qué es una 'Advertencia de Recuadro'?

La comercialización y venta de medicamentos en EE UU requiere su aprobación por parte de la FDA. Para lograrla se exige que los fabricantes preparen un documento que contenga "Información completa sobre la prescripción" del medicamento, y se debe incluir una copia impresa del mismo en cada uno de los frascos/paquetes en que se venda el medicamento. Este documento se denomina "inserto o prospecto o ficha técnica", pero la FDA se refiere a él como la "etiqueta" del producto.

En 1979, la FDA comenzó a exigir que algunas etiquetas incluyeran "advertencias de recuadro", es decir advertencias dentro de un recuadro de bordes rectangulares negros y gruesos que ahora se conocen como advertencias en recuadros negros [1].

Las advertencias de recuadro generalmente se colocan al comienzo de una etiqueta; se pueden agregar a la etiqueta de un medicamento previamente aprobado y comercializado o incluirse en la etiqueta del producto cuando se aprueba y comercializa por primera vez.

El requisito de advertencias de recuadro surge con mayor frecuencia cuando durante la revisión de los datos de vigilancia post-comercialización aparece una señal que sugiere una asociación posible y plausible entre un fármaco y una reacción adversa. También se pueden incluir advertencias en respuesta a peticiones de grupos que defienden el interés público o cuando se descubre toxicidad grave en animales. Independientemente de su origen, la intención de una advertencia de recuadro es resaltar información que puede tener importantes consecuencias terapéuticas y justifica una mayor concienciación entre los médicos.

Qué no es una advertencia de recuadro

La FDA no "emite" las advertencias de recuadro, simplemente las exige. La FDA puede sugerir una redacción específica o una plantilla, pero es el fabricante quien escribe y emite las etiquetas de los productos y las advertencias de recuadro. Esta distinción puede parecer menor, pero ha habido extensos litigios para aclarar si los fabricantes han cumplido con su deber de advertir a los consumidores sobre los posibles riesgos al usar sus productos, y este deber no se puede transferir a la FDA.

No se puede agregar una advertencia de recuadro a la etiqueta de un producto a discreción del fabricante. Para preservar el objetivo de estas advertencias, la FDA solo permite que se incluyan advertencias de recuadro cuando las exige. Cabe señalar que algunas fuentes de información médica (p. ej., PDR.net) pueden incluir una "Advertencia de Recuadro" en sus monografías de medicamentos, pero las monografías que no están escritas por los fabricantes no están reguladas por la FDA, y el texto de dicha advertencia de recuadro no siempre se corresponde con el aprobado por la FDA.

Una advertencia de recuadro no indica que se esté considerando la revocación de la aprobación de la FDA o que sea probable que se revoque. La aprobación de la FDA está sujeta a una revisión continua y puede revocarse en cualquier momento, sin una advertencia de recuadro previa.

Una advertencia de recuadro no es el nivel más alto de advertencia. La FDA puede exigir que un fabricante envíe una carta de "Estimado proveedor de atención médica" (DHCP, por sus iniciales en inglés) cuando considere que es necesario lanzar un nivel de advertencia aún más alto o más urgente. Las cartas de DHCP suelen ir acompañadas de revisiones de la etiqueta del producto, pero la mayoría de las revisiones a las etiquetas, e incluso la mayoría de las advertencias de recuadro, no se acompañan con cartas DHCP.

Una advertencia de recuadro no es una declaración de causalidad. La mayoría de las advertencias describen una "asociación" entre un medicamento y un efecto adverso, o "mayor riesgo", o casos en que se ha informado un efecto adverso particular en personas que tomaban el medicamento. Las palabras que se utilizan en las advertencias de recuadro se eligen cuidadosamente y requieren una lectura cuidadosa; en la mayoría de los casos su redacción se abstiene de afirmar que un medicamento realmente causa un efecto adverso. Generalmente, los datos de vigilancia post-comercialización en los que se basan la mayoría de las advertencias no pueden proporcionar el tipo de evidencia requerida para establecer causalidad, y una asociación puede que no sea más que una manifestación poco común del trastorno para el cual se prescribió el medicamento.

Una advertencia de recuadro no es una declaración sobre la probabilidad de que ocurra una reacción adversa. El requisito de una advertencia de recuadro se relaciona más con el reconocimiento de una posible asociación que con la probabilidad de una asociación. Por ejemplo, se sabe desde hace mucho tiempo que la penicilina causa anafilaxia fatal en una de cada 100.000 personas que la reciben por primera vez, pero no lleva una advertencia de recuadro. Las consecuencias adversas descritas en las advertencias de recuadro suelen ser mucho menos frecuentes, tanto que la mayoría de los médicos nunca las detectarían [2].

Una advertencia de recuadro no define el estándar de atención. La advertencia es un requisito impuesto al fabricante, no a la práctica médica. A efectos legales, el "estándar de atención" para la práctica médica, en EE UU lo define cada estado y, por lo general, se expresa en términos como "lo que la mayoría de los médicos harían en circunstancias similares". Los médicos a menudo prescriben medicamentos a pesar de las advertencias de recuadro, del mismo modo que suelen recetar medicamentos para indicaciones "fuera de indicación", siempre sopesando el riesgo frente al beneficio.

Una advertencia de recuadro no constituye una contraindicación para el uso de un medicamento. Algunas advertencias indican que un medicamento está contraindicado en algunas situaciones, pero las etiquetas de los productos tienen otra sección obligatoria para enumerar las contraindicaciones, y la mayoría de las advertencias de recuadro no se mencionan en la sección de contraindicaciones.

Una advertencia de recuadro no equivale necesariamente a información actualizada, ni siempre se actualiza cuando se dispone de información nueva o contraria. Las revisiones de las advertencias de recuadro y de las etiquetas de los productos solo se realizan después de que la FDA haya hecho una revisión detallada, y el proceso de decidir si una advertencia de recuadro existente sigue siendo apropiada puede desviar los limitados recursos que tiene la agencia de otras prioridades más urgentes. En consecuencia, las revisiones de una advertencia de recuadro pueden retrasarse meses o años con respecto a los datos que justifican una revisión. Por otra parte, es posible que nunca se realicen revisiones si el fabricante considera que suavizar o eliminar una advertencia de recuadro no vale la pena.

Problemas de las advertencias de recuadro para los médicos

No existe un mecanismo confiable para que los fabricantes o la FDA comuniquen las advertencias de recuadro directamente a los médicos, por lo que no está claro cómo se espera que los médicos se mantengan informados sobre su emisión o revisión. Es posible que estos profesionales se enteren de las advertencias nuevas o revisadas en los medios de comunicación, que prestan cada vez más atención a los comunicados de prensa de la FDA. Sin embargo, transmitir con precisión la naturaleza sutil y compleja de una advertencia de recuadro en términos no técnicos puede ser difícil para los medios.

Muchos médicos se suscriben a varias alertas de noticias médicas y asisten a programas de educación médica continua (CME, por sus iniciales en inglés), que a menudo hacen un excelente trabajo en resaltar nuevas advertencias, mientras que hospitales, clínicas y farmacias pueden transmitir noticias sobre advertencias de recuadro en boletines u otros avisos. Pero estas notificaciones son efímeras y es posible que los médicos no las vean, abrumados muchas veces por el correo electrónico, los avisos, los boletines y los programas de CME.

Las advertencias que aparecen en las historias clínicas electrónicas suelen ser tan numerosas que los médicos han aprendido a ignorarlas. Los anuncios impresos en las revistas profesionales deben incluir las advertencias de recuadro, pero su visibilidad disminuye a medida que aumenta la frecuencia con la que los médicos leen las revistas en línea.

Otro enigma es cómo informar al público sobre las advertencias de recuadro.

Los fabricantes tienen prohibido hacer publicidad dirigida al consumidor sobre los medicamentos con advertencias de recuadro, aunque las advertencias se encuentran fácilmente en Internet [3]. Algunos pacientes esperan y agradecen que sus médicos compartan información detallada, por lo que revisar siempre y repetidamente esta información con ellos, especialmente si son miembros de un grupo de riesgo identificado, es una buena política. Sin embargo, esa política puede ser contraproducente si termina disuadiendo a los pacientes ansiosos de consumir la terapia que necesitan, a pesar de que su balance riesgo-beneficio sea claramente favorable [4]. Es bien sabido que las advertencias de recuadro tienen "efectos indirectos", y los problemas que se mencionan en las advertencias de recuadro para un subgrupo relativamente pequeño de pacientes terminan haciendo que el uso de dicho medicamento disminuya entre todos los pacientes [5].

Otro problema que agrava la situación es que los médicos rara vez tienen suficiente información para medir la magnitud del riesgo, dado que las advertencias de recuadro a menudo se basan en información de los sistemas de vigilancia que no pueden cuantificar con precisión el riesgo ni establecer una relación causal. El texto de una advertencia de recuadro generalmente no ofrece la información necesaria para la práctica clínica basada en la evidencia, como por ejemplo una estimación cuantitativa del efecto, información sobre la fuente y la confiabilidad de la evidencia, y orientaciones sobre la conducta a adoptar. Por estas y otras razones, las políticas de la FDA sobre varias advertencias de recuadro han sido objeto de importantes críticas [6].

Las guías de medicamentos son un mecanismo para abordar el desafío de informar a los pacientes sobre los riesgos de los medicamentos que están tomando. Las que ha aprobado la FDA están disponibles para la mayoría de los medicamentos de venta con receta que se dispensan a pacientes ambulatorios, se han escrito en un lenguaje sencillo para el consumidor e incluyen versiones parafraseadas de cualquier advertencia de recuadro. Si bien lo ideal es que los pacientes revisen estas guías con su médico o farmacéutico, su contenido puede ser largo y generar preguntas que pueden no tener respuesta (p. ej., sobre las tasas de incidencia). También es posible que los pacientes se nieguen a revisar esta información cuando se receta o dispensa un medicamento, y que descarten las copias impresas que se les entregan sin leerlas.

¿Qué pueden hacer los médicos para minimizar los problemas relacionados con los “recuadros de caja negra”?

Los médicos deben revisar periódicamente las etiquetas de los medicamentos que recetan con frecuencia, incluyendo los medicamentos que han recetado durante mucho tiempo. Cuando los pacientes solicitan que se renueve una prescripción, es un buen momento para verificar los cambios en la condición del paciente y los otros medicamentos que está tomando y que pudieran ocasionar que el paciente se encontrara entre la población objetivo de la advertencia de recuadro. Los médicos también pueden suscribirse a boletines que anuncian y analizan cambios significativos en las etiquetas de los productos, incluyendo las alertas de la FDA.

Los médicos también pueden solicitar al personal de su consultorio que busque y revise las advertencias de recuadro negro para los medicamentos que recetan, señalando cuáles deben requerir una conversación con cualquier paciente que haya recibido o vaya a recibir este medicamento; es posible que los prescriptores deseen escribir una nota en la historia clínica para documentar que se ha discutido la advertencia de recuadro, la guía del medicamento o se ha hecho una evaluación general de los riesgos y beneficios del tratamiento.

Resumen

La naturaleza de las advertencias de recuadro, los medios que se utilizan para difundirlas y su papel en la práctica clínica deben mejorarse sustancialmente. Hasta que eso ocurra, éstas ofrecen alguna ayuda, aunque muy limitada, a los pacientes y médicos que luchan por comprender los riesgos de los medicamentos.

Referencias

1. FDA. *Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products - Implementing the PLR Content and Format Requirements*. Febrero de 2013. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/labeling-human-prescription-drug-and-biological-products-implementing-plr-content-and-format>
2. Lasser KE, Seger DL, Yu DT, et al. *Adherence to black box warnings for prescription medications in outpatients*. Arch Intern Med. 2006 Feb 13;166(3):338-44. doi: 10.1001/archinte.166.3.338. PMID: 16476875. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16476875/>
3. FDA. *Code of Federal Regulations Title 21*. 1 de octubre de 2021. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?fr=202.1>
4. Lineberry, T.W., Bostwick, J.M., Beebe, T.J. *Impact of the FDA Black Box Warning on Physician Antidepressant Prescribing and Practice Patterns: Opening Pandora's Suicide Box*. Mayo Clinic Proceedings, Volume 82, ISSUE 4, P518-520, April 01, 2007. DOI: <https://doi.org/10.4065/82.4.518>. [https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(11\)61081-1/fulltext#relatedArticles](https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(11)61081-1/fulltext#relatedArticles)
5. Rudd, M.D., Cordero, L., Bryan, C.J. *What Every Psychologist Should Know About the Food and Drug Administration's Black Box Warning Label for Antidepressants*. Professional Psychology Research and Practice 40(4):321-326. Agosto 2009. DOI: 10.1037/a0014105. https://www.researchgate.net/publication/232583302_What_Every_Psychologist_Should_Know_About_the_Food_and_Drug_Administrati_on%27s_Black_Box_Warning_Label_for_Antidepressants
6. Cook, D.M., Gurugubelli, R., Bero, L.A. *Risk Management Policy and Black-Box Warnings: A Qualitative Analysis of US FDA Proceedings*. Drug Safety 32(11):1057-66, November 2009. DOI:10.2165/11316670-000000000-00000. https://www.researchgate.net/publication/26877692_Risk_Management_Policy_and_Black-Box_Warnings_A_Qualitative_Analysis_of_US_FDA_Proceedings

Novedades sobre el COVID

Advierten sobre potenciales riesgos del uso de la píldora de Merck contra el covid en embarazadas

Benjamin Mueller

The New York Times. 16 de diciembre de 2021

Traducido por la Academia de Ciencias Médicas de Santa Fe

<https://acacimesfe.org/noticias/advierten-sobre-potenciales-riesgos-del-uso-de-la-pildora-de-merck-en-embarazadas/>

La pastilla contra el Covid de laboratorios Merck alentó la esperanza de que pueda convertirse en una nueva opción de tratamiento para quienes tienen alto riesgo de desarrollar cuadros graves de la enfermedad, en tiempos en que la variante ómicron impulsa un auge de casos, incluso en los países de Europa con altas tasas de vacunación.

Pero dos semanas después de que el comité de expertos de la FDA recomendara por escaso margen autorizar la droga – conocida como molnupiravir–, la FDA sigue evaluando la solicitud de aprobación del laboratorio Merck. Y una de las principales dudas que enfrentan los reguladores es si el

medicamento, al generar caos en los genes del virus, no puede también provocar mutaciones en el ADN humano.

Los científicos están especialmente preocupados por las mujeres embarazadas, porque el molnupiravir podría afectar la división celular del feto en gestación y provocar, en teoría, defectos de nacimiento. Esa misma inquietud manifestaron los expertos del comité científico de la FDA en su audiencia pública del 30 de noviembre pasado.

“¿Queremos reducir en un 30% el riesgo para la madre, mientras exponemos al embrión y al feto a un peligro mucho mayor por exposición a este medicamento?”, se preguntó en esa reunión el

doctor James Hildreth, presidente de la Escuela de Medicina Meharry, de Tennessee. “Yo digo que no, y en ninguna circunstancia le recomendaría a una embarazada que tome este medicamento”.

Los asesores de la FDA también advirtieron que ese riesgo puede extenderse a otro tipo de pacientes, como los hombres que quieren ser padres, aunque se trata de un riesgo poco estudiado, y los laboratorios Merck dice que sus propios ensayos no han arrojado ninguna evidencia de que el medicamento cause mutaciones en el ADN.

El punto crucial es que el molnupiravir parece funcionar contra la variante ómicron. Pero algunos científicos y reguladores de Europa dicen que es menos efectivo que otros tratamientos: la nueva droga ha demostrado que si se administra dentro de los primeros cinco días desde la aparición de los síntomas, reduce el riesgo de internación y de muerte en un 30%.

Esto saben los científicos sobre el funcionamiento del molnupiravir y los posibles riesgos que entraña.

¿Cómo funciona el molnupiravir?

Cuando es procesado por el cuerpo, el medicamento crea compuestos que se parecen mucho a uno de los componentes básicos del ARN viral, el material genético dentro del coronavirus.

Eso genera desbarajustes en la replicación del coronavirus: cuando el virus ingresa a una célula del cuerpo y comienza a replicarse, el compuesto farmacológico puede filtrarse dentro del ARN del virus e insertar suficientes “errores” que hacen inviable su supervivencia.

“Lo que hace el molnupiravir es disfrazarse”, dice Elizabeth Campbell, experta en biología estructural de la Universidad Rockefeller, que estudia el efecto de los antivirales contra el coronavirus. “La droga propaga errores, que luego se transmiten por todo el genoma viral”.

Esa acumulación de errores hace que el virus finalmente detenga su avance, explica Campbell. Eso ayuda al cuerpo a combatir la infección y a salvar eventualmente la vida del paciente.

El problema es que el mismo compuesto que interfiere en la replicación del material genético del virus también puede transformarse en uno que se asemeje a los bloques de construcción del ADN. A algunos científicos les preocupa que pueda causar errores en el ADN del propio paciente o en el de un feto en gestación.

“Cuando las células se replican, eso implica que están captando una versión de uno de los bloques de construcción del ADN derivados del molnupiravir y lo están incorporando”, dice Campbell.

¿Qué tan grave es ese problema?

Un equipo de investigadores de la Universidad de Carolina del Norte estudió el uso de molnupiravir en células aisladas de hámster durante 32 días y descubrió que el fármaco inducía mutaciones en el ADN.

Esas mutaciones podrían “contribuir al desarrollo del cáncer o causar defectos congénitos, ya sea en el feto en gestación o por su incorporación a las células precursoras de los espermatozoides”, señalaron los autores de ese estudio.

El fármaco apunta solo a las células en proceso de división, que en el cuerpo de los adultos son relativamente escasas, o sea que el riesgo es mucho menor que con otros así llamados “mutágenos”, como la radiación, que tienen capacidad de dañar el ADN de todo tipo de células.

De todos modos, el doctor Ronald Swanstrom, investigador del VIH de la Universidad de Carolina del Norte que colaboró en el estudio con células de hámster, dice que en los huesos y en las paredes del intestino de los adultos, por ejemplo, hay suficientes células en división como para preocuparse por los efectos del molnupiravir. Y agrega que los hombres producen espermatozoides por división de manera constante, y que estos podrían incorporar mutaciones.

“No creo que nadie sepa lo que realmente implica esa dosis para los humanos”, dijo Swanstrom. “Tal vez no tenga importancia, pero nadie lo puede asegurar.”

En una carta donde refutan las conclusiones de este especialista, los científicos de Merck dijeron que las células de hámster fueron expuestas al fármaco durante mucho más tiempo que los pacientes con Covid. La empresa dijo que probó el medicamento en roedores y no encontró mutaciones en su ADN, un fenómeno conocido como “mutagenicidad”.

“Evaluamos que esta molécula tiene un riesgo muy bajo de mutagenicidad”, dijo el doctor Roy Baynes, director médico de Merck. “El paciente usa el medicamento durante solo cinco días y el objetivo es erradicar el virus rápidamente. No se trata de un tratamiento a largo plazo”.

Brianne Barker, bióloga de la Universidad de Drew, indica que Merck debería publicar sus datos de estudios en roedores, pero que efectivamente la brevedad del tratamiento reduce los riesgos. Además, señala que las células de hámster aisladas “son diferentes de las células que se encuentran en el organismo”, y eso hace difícil saber qué tan graves serían los efectos para las personas.

¿Cuáles son los riesgos durante el embarazo?

Las células del feto se dividen constantemente y a gran velocidad, lo que aumenta el riesgo de mutaciones. Como resultado, Merck excluyó de su ensayo clínico a las mujeres embarazadas y en período de lactancia, así como a las mujeres con probabilidades de quedar embarazadas.

“El desarrollo humano dentro del útero es una secuencia de eventos absolutamente asombrosa”, dice el doctor John Mellors, especialista en enfermedades infecciosas del Centro Médico de la Universidad de Pittsburgh. “Si empezamos a jugar con eso de cualquier manera, podemos terminar con un desastre.”

Mellors señala que Merck ya había informado que altas dosis del fármaco en ratas preñadas podían causar anomalías congénitas o la muerte del feto.

En Gran Bretaña, la indicación de las autoridades sanitarias es que la píldora de Merck no debe administrarse a mujeres embarazadas o que están amamantando. También recomendaron que las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas usen anticonceptivos mientras toman el medicamento y durante los cuatro días posteriores.

“Si estuviera embarazada, no lo tomaría”, dice Campbell. “Es más, me atrevería a decir que tampoco se lo daría a un niño, a un adolescente, ni a nadie cuyas células todavía se estén dividiendo y diferenciando a un ritmo elevado.”

Los científicos dicen que otras píldoras antivirales nos “pueden enseñar a administrar el molnupiravir sin riesgos. Antes del descubrimiento de los potentes medicamentos contra la hepatitis C de los últimos años, los médicos solían usar una pastilla conocida como ribavirina como parte de la terapia combinada para tratar esa enfermedad.

La FDA advierte que no se debe administrar ribavirina a mujeres embarazadas ni a sus parejas hombres, y que se debe evitar el embarazo durante el tratamiento y los meses posteriores.

“Si te detenés a leer el prospecto, por supuesto que lo pensás dos veces”, dice el doctor Ashwin Balagopal, investigador de la Universidad Johns Hopkins, que ha tratado a pacientes con hepatitis C con ribavirina y ahora dirige un estudio con el molnupiravir. “Pero tuvimos mucho cuidado con la forma de administración, y decidimos hacer los ensayos de todos modos”.

¿Cómo sopesar los riesgos y los beneficios del nuevo fármaco?

Está previsto que en un par de semanas el Laboratorio Pfizer reciba luz verde del gobierno norteamericano para la distribución de su propia píldora contra el Covid, que parece ser más eficaz que la de Merck y no conlleva el riesgo de mutagénesis en humanos.

El problema es que el molnupiravir estará mucho más disponible que el medicamento de Pfizer en los próximos meses, cuando el país podría enfrentar un nuevo auge de casos causados por la variante ómicron.

“Hay que hacer lo mejor que se puede con lo que tenemos ahora”, dice Balagopal.

Los científicos dicen que para las personas mayores o con afecciones que las hacen más vulnerables a un cuadro grave de Covid-19, los beneficios del medicamento podrían superar los riesgos.

“En personas con altas probabilidad de enfermar gravemente de Covid, ese peligro puede ser más alto que el riesgo de mutagénesis”, señala Baker. “Mientras que una persona joven que planea tener hijos, o una mujer embarazada, probablemente deban recurrir a otro medicamento.”

¿Entonces?

Los científicos han reclamado a Merck que publique los resultados completos de sus estudios en roedores, donde estudiaron los riesgos de mutagénesis.

Varios expertos también reclaman que los investigadores hagan un seguimiento a largo plazo de las personas que reciben molnupiravir. Esos datos podrían indicar si las personas que toman el medicamento desarrollan cáncer o tienen hijos con defectos congénitos en tasas más altas al promedio.

Los ejecutivos de Merck le aseguraron a la FDA que la empresa aplicará un programa de vigilancia para controlar a las mujeres que toman molnupiravir durante el embarazo. (Aunque el medicamento no está formalmente autorizado para este grupo, algunas mujeres podrían tomar el medicamento sin saber que están embarazadas).

Los científicos señalan que si bien la vacunación es la forma más segura y efectiva de reducir el riesgo de Covid, las pastillas antivirales seguirán siendo una herramienta importante para abordar las próximas etapas de la pandemia.

También hay mucho en juego para las eventuales epidemias futuras. El molnupiravir tiene el potencial de actuar contra varios otros virus, como el del SARS y la gripe estacional.

“Podríamos usar esto contra la próxima epidemia desde el primer día”, dice Swanstrom. “Al menos deberíamos estudiar los usos de este medicamento a largo plazo.”

Advierten de graves efectos de la píldora de Pfizer

José A. Chozas

As.com, 28 de diciembre de 2021

https://as.com/diarioas/2021/12/28/actualidad/1640685201_098643.html

Paxlovid, la pastilla de la farmacéutica Pfizer aprobada como tratamiento contra el covid, tiene una serie de contradicciones al combinarla con otros medicamentos.

Paxlovid, el nombre comercial que Pfizer le ha dado a la píldora que ha desarrollado contra el covid, fue aprobada el pasado miércoles 22 de diciembre. No obstante, las autoridades advierten de los graves efectos que podría causar si se combina con otros medicamentos como las estatinas (un tratamiento para el colesterol), algunos anticoagulantes o determinados antidepresivos.

Esta píldora, que solo podrá adquirirse bajo receta médica, sirve para tratar casos severos o moderados de covid en mayores de 12 años, y solo puede usarse dentro de los cinco primeros días de síntomas. Este fármaco está conformado por la combinación de dos pastillas: una de ritonavir, que se utiliza como estimulante en tratamientos contra el VIH, y una del antiviral nirmatrelvir.

El ritonavir elimina una enzima hepática clave denominada CYP3A, que metaboliza muchos medicamentos, entre ellos el nirmatrelvir. Así, se retarda la degradación del antiviral activo en el cuerpo y ayuda a que permanezcan más tiempo en un nivel

terapéutico. Sin embargo, de la misma manera que beneficia en este caso, el ritonavir puede traer complicaciones con otros fármacos.

Reacciones "maneables"

"Cuando Paxlovid se combina con otros medicamentos que también son metabolizados por el citocromo CYP3A, la principal preocupación es que el ritonavir pueda aumentar los medicamentos coadministrados a niveles tóxicos", según ha informado el medio estadounidense NBC News. Estos medicamentos son usados en su mayoría por personas en riesgo de sufrir covid grave, como pueden ser anticoagulantes, antiepilépticos, para la arritmia, la tensión y el colesterol altos, la depresión, la ansiedad, tratamientos inmunosupresores contra el VIH, contra el cáncer y contra la disfunción eréctil, etc.

Todos estos fármacos y otros tantos, que podrían provocar efectos adversos combinados con ritonavir, se encuentran indicados en la ficha técnica de Paxlovid, en su apartado 7. No obstante, los expertos afirman que muchas de estas reacciones entre medicaciones son "maneables" e insisten en que Paxlovid supone un "gran avance" en la lucha contra el covid, según 20 minutos.

Nota de Salud y Fármacos: los médicos que prescriban Paxlovid deben monitorear de cerca a sus pacientes durante el tratamiento y durante unos días después de haberlo concluido. Los efectos secundarios pueden aparecer hasta 10 días después de haber recibido la primera dosis. Se debe interrumpir el tratamiento con lovastatina o simvastatina al menos 12 horas antes de iniciar tratamiento con Paxlovid, de lo contrario el paciente puede experimentar fuertes dolores musculares.

El Institute for Safe Medication Practices (ISMP) recomienda que los profesionales de la salud verifiquen la función renal de los pacientes y a aquellos que tengan una insuficiencia renal moderada les prescriban y dispensen una dosis reducida (dos pastillas por dosis en lugar de las tres pastillas que se prescriben al resto de los pacientes). Además, Paxlovid está contraindicado con fármacos altamente dependientes del citocromo P450 3A (CYP3A) para su eliminación y cuyas concentraciones elevadas se asocian a reacciones graves y/o potencialmente mortales:

- el antagonista del adrenergico alfa1 alfuzosina;
- los analgésicos petidina (meperidina), piroxicam y propoxifeno
- el antianginoso ranolazina
- los antiarrítmicos amiodarona, dronedarona, flecainida, propafenona y quinidina

Actualización sobre el riesgo de miocarditis y pericarditis con las vacunas de ARNm frente a la covid-19

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 9 de diciembre de 2021

<https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/medicamentos-uso-humano-3/seguridad-1/2021-seguridad-1/actualizacion-sobre-el-riesgo-de-miocarditis-y-pericarditis-con-las-vacunas-de-arnm-frente-a-la-covid-19/>

- El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo (PRAC) ha evaluado datos recientes procedentes de estudios epidemiológicos en relación al riesgo ya conocido de miocarditis y pericarditis, tras la administración de las vacunas de ARNm, Comirnaty (BioNTech/Pfizer) y Spikevax (Moderna)
- El resultado de esta evaluación ha estimado que la incidencia global de ambas afecciones es de hasta 10 por 100.000 personas vacunadas, lo que corresponde a una frecuencia muy rara
- Los datos disponibles confirman que estos cuadros son más frecuentes en varones jóvenes, después de recibir la segunda

- el agente antigotoso colchicina
- los antipsicóticos lurasidona, pimozida y clozapina
- los derivados del cornezuelo dihidroergotamina, ergotamina y metilergonovina
- los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, lovastatina y simvastatina
- el inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5, sildenafil (Revatio), cuando se utiliza para la hipertensión arterial pulmonar; y
- los sedantes/hipnóticos triazolam y midazolam oral.

Está contraindicado combinar Paxlovid con fármacos que son potentes inductores del CYP3A, en los que una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de nirmatrelvir o ritonavir se puede asociar con la posibilidad de pérdida de respuesta virológica y una posible resistencia. Paxlovid no puede iniciarse inmediatamente después de la interrupción de cualquiera de los siguientes medicamentos debido al retraso en la compensación del inductor del CYP3A que se acaba de interrumpir/

- el agente anticanceroso apalutamida (Erleada, Janssen);
- los anticonvulsivos carbamazepina, fenobarbital y fenitoína
- el antimicrobiano rifampicina; y
- la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Nirmatrelvir está diseñado para bloquear la actividad de la proteasa 3CL del SRAS-CoV-2, una enzima que el coronavirus necesita para replicarse. La coadministración con una dosis baja de ritonavir ayuda a ralentizar el metabolismo del nirmatrelvir para que permanezca activo en el organismo durante más tiempo, en concentraciones más altas para ayudar a combatir el virus.

El Paxlovid se autorizó en base a los resultados de un estudio con de 2.246 adultos, el ensayo de fase 2/3 EPIC-HR (Evaluación de la Inhibición de la Proteasa para la covid-19 en Pacientes de Alto Riesgo). Los pacientes adultos con covid-19 no hospitalizados y de alto riesgo que recibieron Paxlovid dentro de los tres días siguientes al inicio de los síntomas tuvieron un riesgo de hospitalización y muerte por cualquier causa 89% inferior que los pacientes en el gripe placebo.

Puede leer más información sobre este tema en este enlace ISMP Warns About Possible Safety Issues With Newly Authorized Paxlovid, *Pharmacy Practice News*, 6 de enero de 2022 <https://www.pharmacypracticenews.com/Covid-19/Article/01-22/ISMP-Warns-About-Possible-Safety-Issues-With-Newly-Authorized-Paxlovid/65779>

dosis de estas vacunas y en los 14 días siguientes a la vacunación. La evolución clínica es similar a los cuadros de miocarditis y pericarditis que aparecen por otras causas, generalmente de buena evolución.

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo (PRAC, por sus siglas en inglés) ha evaluado datos recientes en relación al riesgo de miocarditis y pericarditis, tras la administración de las vacunas de ARNm, Comirnaty (BioNTech/Pfizer) y Spikevax (Moderna) que proporcionan información adicional a la ya existente (ver las notas de seguridad MUH (FV), 9/2021 de 11 de junio, MUH (FV) 11/2021 de 9 de julio y MUH (FV) 17/2021 de 7 de octubre). Estas dos entidades son reacciones adversas ya identificadas y descritas en la ficha técnica y el prospecto de Comirnaty y Spikevax.

La última evaluación realizada por el PRAC incluye los resultados de dos grandes estudios observacionales de ámbito europeo, un estudio de casos y controles realizado con datos del Sistema Nacional de Salud de Francia (Epi-phare1) y un estudio de cohortes realizado con datos de registros nórdicos². En base a la revisión de los datos disponibles, el PRAC estima que la frecuencia global de estas afecciones es muy rara, es decir de hasta 10 casos por 100.000 personas vacunadas.

El incremento de riesgo de miocarditis tras la vacunación es mayor en varones jóvenes (30 años o menos). Estos dos estudios aportan datos sobre el exceso de riesgo de miocarditis en este grupo de población tras recibir la segunda dosis.

Los resultados del estudio francés estiman que, en los siete días posteriores a la administración de la segunda dosis, el exceso de riesgo en varones de entre 12 y 29 años sería de alrededor de tres casos adicionales de miocarditis por 100.000 vacunados con Comirnaty y de 13 casos adicionales por 100.000 vacunados con Spikevax, respecto a los casos que se encontrarían en una población similar en cuanto al sexo y la edad de personas no vacunadas.

En el estudio nórdico, en los 28 días posteriores a la administración de la segunda dosis, el exceso de riesgo en

varones de 16 a 24 años se estima en 6 casos adicionales de miocarditis por 100.000 vacunados con Comirnaty, y de 19 casos adicionales por 100.000 vacunados con Spikevax, respecto a los casos que se encontrarían en una población similar en cuanto a sexo y edad de personas no vacunadas. El riesgo observado de pericarditis es considerablemente menor para todos los grupos de edad y sexo.

Por tanto, los resultados de los estudios epidemiológicos son consistentes con la información ya existente y confirman las hipótesis establecidas previamente en base a la evaluación de los casos de miocarditis y/o pericarditis procedentes de los programas de notificación espontánea de acontecimientos adversos tras la vacunación³.

En base a los resultados de estos estudios y al resto de información disponible, se mantienen las conclusiones y recomendaciones emitidas hasta el momento en las notas de seguridad mencionadas anteriormente, y las fichas técnicas y prospectos de estas dos vacunas se actualizarán para incluir la información derivada de los estudios.

El balance beneficio/riesgo de Comirnaty y Spikevax se mantiene favorable, considerando la alta eficacia de estas vacunas en prevenir hospitalizaciones y muertes por covid-19 y la baja frecuencia de aparición de estos cuadros, de curso generalmente benigno.

Notas

1. Asociación entre las vacunas de ARN mensajero frente a la covid-19 y la aparición de miocarditis y pericarditis en personas de 12 a 50 años en Francia; estudio basado en datos del Sistema Nacional de Salud: <https://www.epi-phare.fr/rap-ports-detudes-et-publications/>
2. Estudio aún no publicado en el momento de elaboración de esta nota de seguridad.
3. Hasta el 30 de noviembre de 2021, se han registrado en España 229 notificaciones de miocarditis y/o pericarditis tras la administración de Comirnaty y 80 notificaciones tras la administración de Spikevax. A esa misma fecha, se habían administrado en España más de 51 y 9 millones de dosis respectivamente.

La vacuna de la covid-19 se asocia a cambios mínimos en el ciclo menstrual

Sonia Moreno

Diario Médico, 07/01/2022

<https://www.diariomedico.com/medicina/ginecologia/la-vacuna-de-la-covid-19-se-asocia-cambios-minimos-en-el-ciclo-menstrual.html>

Un alargamiento de apenas un día en el ciclo menstrual es el posible efecto de la vacunación de covid hallado por investigadores de los NIH estadounidenses.

La vacuna de la covid-19 y su potencial efecto en la menstruación se analiza en este estudio de los NIH.

Una investigación impulsada por los Institutos Nacionales de Salud Estadounidenses (NIH) concluye que el impacto de la vacunación de la covid-19 en el ciclo menstrual es muy limitada. Según ese estudio, una dosis de la vacuna de covid-19 puede alargar en un día el ciclo menstrual (el tiempo entre sangrados) durante un solo ciclo, algo que consideran dentro del rango de

variabilidad normal. No influye en el número de días con sangrado. Así lo han visto al comparar a mujeres vacunadas con otras que no lo estaban, tal como exponen en *Obstetrics & Gynecology* [1].

No obstante, los investigadores de este trabajo reconocen que será necesaria más investigación para determinar si la vacuna de la covid puede influir potencialmente en otros efectos del ciclo, como síntomas asociados (dolor, cambios de humor, etc) y las características del sangrado.

Los investigadores, encabezados por Alison Edelman, profesora en la Universidad Oregon Health & Science, en Portland,

evaluaron 23.754 ciclos menstruales de 3.959 mujeres (de ellas, 2.403 estaban vacunadas). La mayoría de las mujeres recibieron las vacunas de ARNm (Pfizer-BioNTech y Moderna). El cambio en el ciclo que atribuyen a la vacunación de covid (apenas un día de variación en el ciclo) “no es clínicamente significativo”, destacan.

Un resultado 'tranquilizador'

Entre las mujeres que recibieron las dos dosis de la vacuna dentro del mismo ciclo menstrual (358 vacunadas) se registró un aumento mayor en la duración del ciclo de dos días de promedio. Un 10% de estas mujeres experimentaron un cambio en la duración del ciclo de ocho días o más, si bien esa variación se atenuó en los dos ciclos menstruales que siguieron a la vacunación. Los autores puntualizan que la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia clasifica una variación en la duración del ciclo como normal si es menor de ocho días.

"Es tranquilizador que el estudio haya encontrado solo un pequeño cambio menstrual temporal en las mujeres", afirma Diana W. Bianchi, directora del Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano (NICHD) Eunice Kennedy Shriver de los NIH. "Estos resultados brindan, por primera vez, la oportunidad de asesorar a las mujeres sobre qué esperar de la vacunación de la covid-19 para que puedan planificar en consecuencia".

Para llevar a cabo este trabajo, los investigadores recurrieron a una app de seguimiento de la fertilidad, con la que las usuarias aportan datos sobre su temperatura y ciclos menstruales. Estudiaron tres ciclos menstruales consecutivos a la vacunación, incluido el ciclo o los ciclos en los que se administraron las dosis. Los datos se compararon con los de seis ciclos consecutivos de personas no vacunadas.

Incidencia de reacciones adversas a los medicamentos que se utilizan en el manejo de la covid-19: un estudio observacional retrospectivo (*Incidence of adverse reaction of drugs used in covid-19 management: a retrospective, observational study*)

Lee JL et al.

J Pharm Policy Pract 2021 Oct 25;14(1):84. doi: 10.1186/s40545-021-00370-3.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34696800/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022; 25(1)*

Tags: reacciones adversas a medicamentos, farmacia clínica, vigilancia de medicamentos, seguridad de los medicamentos, cuidado farmacéutico, Malasia, covid, pandemia, farmacovigilancia, uso fuera de indicación, atazanavir, cloroquina, lopinavir/ritonavir, RAM

Resumen

Antecedentes: La necesidad urgente de encontrar tratamientos para la infección por coronavirus (covid-19) ha hecho que se utilicen medicamentos fuera de indicación (off label). Estudios previos han analizado las reacciones adversas a medicamentos (RAM) que se utilizan para tratar covid-19 en sus respectivos entornos locales, pero el perfil de seguridad en Malasia sigue siendo desconocido. Nuestro estudio tiene como objetivo establecer la incidencia de RAM por el consumo de los medicamentos utilizados en el manejo de covid-19 en un hospital terciario de Malasia.

Métodos: Este estudio observacional retrospectivo inscribió a pacientes que comenzaron a tomar medicamentos para covid-19

“Las vacunas de ARNm crean una fuerte respuesta inmune o estresante, que podría afectar temporalmente el eje hipotálamo-pituitario-ovárico si llega a sincronizarse. Nuestros hallazgos en los individuos que recibieron dos dosis en un solo ciclo apoyan esta hipótesis”, escriben estos científicos.

Factores estresantes exógenos

El tiempo del ciclo menstrual está regulado por dicho eje, que puede verse afectado por factores estresantes exógenos. Con las pautas de las dos vacunas de ARNm (21 días para la de Pfizer y 28 para la de Moderna), una persona que recibiera dos dosis en un solo ciclo habría recibido una al inicio de la fase folicular. Esta fase, con la maduración del folículo, influye en la variabilidad de la duración del ciclo, explican los autores, quienes recuerdan que una enfermedad aguda grave como la covid-19 “podría ser catastrófica para la función del eje hipotálamo-pituitario-ovárico, a veces de forma permanente”.

En el estudio no se observaron cambios en el ciclo menstrual de personas no vacunadas, por lo que descartan que sus resultados se expliquen “por el estrés pandémico generalizado, porque nuestro grupo de control no vacunado no vio cambios en un período de tiempo similar”.

Referencia

1. Edelman, Alison MD, MPH; Boniface, Emily R. MPH; Benhar, Eleonora PhD; Han, Leo MD, MPH; Matteson, Kristen A. MD, MPH; Favaro, Carlotta PhD; Pearson, Jack T. PhD; Darney, Blair G. PhD, MPH Association Between Menstrual Cycle Length and Coronavirus Disease 2019 (covid-19) Vaccination, *Obstetrics & Gynecology*; January 5, 2022 – https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/9900/Association_Between_Menstrual_Cycle_Length_and.357.aspx

en el Hospital Sungai Buloh entre el 1 de marzo de 2020 y el 31 de mayo de 2020. Los médicos tratantes establecieron el estadió clínico de los pacientes con covid-19 de acuerdo con el “Manejo Clínico de Casos Confirmados de Covid-19 en Adultos” (Anexo 2E). Las sospechas de RAM se evaluaron utilizando la herramienta que figura en el inserto del medicamento y que especifica los valores de laboratorio o los eventos adversos que detonan su identificación. La evaluación de causalidad de las sospechas de una RAM se llevó a cabo utilizando el sistema del Centro de Monitoreo de Uppsala de la Organización Mundial de la Salud (OMS-UMC), y solo se tuvieron en cuenta los casos clasificados como RAM segura, probable y posible. El análisis de los datos consistió en estudios descriptivos, univariado y multivariado.

Resultados: El estudio (n = 1.080) identificó a 217 pacientes (20,1%) que experimentaron RAM, y se detectaron 246 eventos adversos. La mayoría de los eventos se relacionaron con los sistemas gastrointestinal (43,5%), hepato-biliar (36,2%) y

cardíaco (16,3%). Los medicamentos más sospechados fueron atazanavir (52,7%), cloroquina (36,8%) y lopinavir/ritonavir (34,6%). Los factores independientes de riesgo de RAM fueron: mujeres (OR ajustado: 1,53; IC95% 1,06-2,20; P = 0,024), diagnóstico de covid-19 estadio 3 (OR ajustado: 2,58; IC95% 1,20-5,55; P = 0,015) y estadio 4 (OR ajustado: 4,17; IC95% 1,79-9,73; P = 0,001), y el número de medicamentos utilizados para tratar la covid-19 (OR ajustado: 3,34; IC95% 2,51-4,44; P < 0,001). Los profesionales de la salud solo informaron manualmente 49 eventos adversos (19,9%), siendo la

hiperbilirrubinemia (65,3%) y la prolongación del intervalo QT (28,6%) los que se identificaron con mayor frecuencia.

Conclusión: Los medicamentos utilizados en el manejo de covid-19 generaron RAM en uno de cada cinco pacientes. Nuestro estudio ofrece un panorama general de la incidencia de RAM cuando se utilizan medicamentos fuera de indicación para manejar el covid-19, y sugiere que su perfil de seguridad es similar a cuando se utilizan para indicaciones aprobadas por la FDA.

Los eventos adversos de las vacunas covid ¿están infra informados?

(Are adverse events in Covid-19 vaccine trials under-reported?)

Maryanne Demasi, 23 de noviembre de 2021|

<https://maryannedemasi.com/publications/f/are-adverse-events-in-covid-19-vaccine-trials-under-reported>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022; 25(1)*

Tags: covid, pandemias, vacunas, eventos adversos, farmacovigilancia, medicina basada en la evidencia, seguridad del paciente, transparencia, sesgo de publicación, ensayo descentralizados, seguimiento virtual, mielitis transversal, síndrome de Guillain-Barré, AstraZeneca, Pfizer, enfermedad intercurrente, VAERS, NEJM

Los ensayos controlados de fase III se consideran la "norma de oro" para evaluar la eficacia y la seguridad de las vacunas en humanos.

Estos son los ensayos en los que se han basado las autoridades para asegurar al público que las vacunas covid-19 son "seguras y eficaces".

Se sabe que las vacunas aportan beneficios porque reducen la gravedad de la enfermedad y las hospitalizaciones, pero ¿qué sabemos de sus efectos adversos?

La información sobre los efectos adversos es vital para que los reguladores, los responsables políticos, los médicos y los pacientes puedan tomar buenas decisiones.

Sin embargo, hay una gran preocupación por el sesgo de publicación u omisión selectiva de datos, que disminuye la probabilidad de que se publiquen los acontecimientos adversos y se enfatice la publicación de los resultados positivos.

Una revisión sistemática publicada en la revista PLOS [1] analizó 28 estudios y descubrió que era menos probable que los acontecimientos adversos aparecieran en los artículos publicados en las revistas que en los estudios no publicados (por ejemplo, los datos que tiene la industria).

Ahora, los expertos sugieren que los ensayos pivotaes de la vacuna covid-19 podrían haber subestimado los acontecimientos adversos de varias maneras.

Seguimiento virtual con aplicaciones digitales

En los ensayos de las vacunas de Pfizer y AstraZeneca se dotó a los participantes con aplicaciones digitales para informar los efectos adversos a distancia, una forma de recopilar datos de los pacientes que es más cómoda, requiere menos tiempo y es más rentable que cuando tienen que acudir a los centros de investigación.

Sin embargo, un problema importante es que las opciones predeterminadas de las aplicaciones digitales se centran únicamente en determinados acontecimientos adversos.

Por ejemplo, la aplicación sólo permite que los participantes registren lo que la empresa considera acontecimientos "esperados", como fiebre, dolor o calor en el lugar de la inyección, enrojecimiento, hinchazón, fatiga, dolor de cabeza, diarrea, escalofríos, dolor muscular y articular.

Pero si experimentan un acontecimiento adverso grave, como miocarditis o signos tempranos de mielitis transversal, síndrome de Guillain-Barré, un trastorno miopático, miocarditis o trombosis, la aplicación no incluye una opción para registrarlo.

Un ejemplo: Brianne Dressen, participante en el ensayo de AstraZeneca (AZD1222) sufrió un acontecimiento adverso grave tras recibir la primera dosis y quedó incapacitada.

Pero la aplicación de su smartphone no le permitía registrar el tipo concreto de acontecimiento adverso, ni tampoco informar sus síntomas con sus propias palabras.

Una vez hospitalizada, se desenmascaró a la Sra. Dressen del ensayo. Se le informó de que se le había administrado la vacuna de AstraZeneca, no el placebo, y se le aconsejó que no se pusiera la segunda dosis.

Posteriormente, los investigadores "retiraron" a la Sra. Dressen del ensayo, desactivaron la aplicación de su smartphone y a partir de ese día se dejaron de documentar todos sus datos, a pesar de que sigue teniendo una discapacidad.

La Sra. Dressen estaba preocupada por la falta de información sobre su acontecimiento adverso (y otros) en la publicación de ese ensayo en el prestigioso *New England Journal of Medicine* [2].

Escribió a la revista para "pedir que se corrigieran las inexactitudes en la publicación del ensayo y exigir que se incluyera toda la información y los resultados del ensayo".

El redactor jefe, el Dr. Eric Rubin, se negó a corregir la información inexacta que se publicó en su revista. El intercambio de correos electrónicos se ha divulgado al público [3].

Si los fabricantes de vacunas retiran selectivamente a los sujetos que experimentan efectos adversos graves (como en el caso de Brianne Dressen y otros) es fácil entender que los ensayos encontraron en su mayoría aumentos "estadísticamente significativos" de efectos adversos leves (fiebre, escalofríos, dolores de cabeza), pero no de los daños graves.

Culpar a una enfermedad subyacente

Cuando Pfizer reclutó a jóvenes de 12 a 15 años para su ensayo de la vacuna de ARNm, los datos que se publicaron en el *New England Journal of Medicine* [4], afirmaban que no había habido "ningún acontecimiento adverso grave relacionado con la vacuna".

Una de las participantes en el ensayo fue Maddie De Garay, de 13 años. Fue asignada aleatoriamente al grupo que recibió la vacuna y, tras recibir su primera dosis, Maddie sufrió una grave reacción adversa que la dejó en una silla de ruedas y alimentada por una sonda nasogástrica.

Fue remitida al hospital para que le hicieran una evaluación completa y un médico le diagnosticó un "trastorno funcional".

En pocas palabras, este médico decidió que la culpa de su discapacidad física era una predisposición a la "histeria", y no la vacuna, y sobre esta base la remitió a un centro de salud mental.

El Dr. David Healy, psiquiatra residente en Ontario (Canadá), revisó exhaustiva del historial médico de la niña Maddie, se entrevistó con la familia, y no encontró ningún antecedente de afecciones preexistentes ni de enfermedad mental.

"Haberle atribuido esta designación en el ensayo clínico no sólo es erróneo, sino bastante increíble", dijo el Dr. Healy, que temía que el diagnóstico erróneo pusiera en peligro el tratamiento y el progreso de Maddie.

"Podría ser incluso sociopático, ya que parece que, para mantener la posición de Pfizer, esta joven no está recibiendo el tratamiento que normalmente se indicaría para los problemas que tiene. En su lugar, basándose en un supuesto 'trastorno funcional', se la ha dirigido a un centro de salud mental", dijo el Dr. Healy.

"Si hay alguna posibilidad de que tenga una enfermedad preexistente, entonces no culpan a la vacuna", dice. "Y así pueden afirmar que no hubo eventos graves relacionados con la vacuna porque no creen que su reacción estuviera 'relacionada con la vacuna'. Es increíble".

El Dr. Healy dice que lo ha visto antes, en el estudio 329 [5], que analizaba los antidepresivos (ISRS) en niños y adolescentes. Un chico de 15 años fue retirado del ensayo tras serle diagnosticada una "enfermedad intercurrente".

Más tarde, el Dr. Healy descubrió por casualidad que el participante en el ensayo había desarrollado comportamientos homicidas dos semanas después de tomar el ISRS, lo que, según

el Dr. Healy, fue inducido casi con toda seguridad por el fármaco.

Pero como el joven fue diagnosticado con una "enfermedad intercurrente" durante el ensayo, los investigadores no tuvieron que explicar por qué retiraron a este paciente del ensayo.

En el ensayo de fase III de AstraZeneca sobre su vacuna, en el que participó Brianne Dressen, el estudio decía [2]:

"Las muertes que se adjudicaron como no relacionadas con covid-19 se trataron como acontecimientos intercurrentes y, por tanto, se censuraron en la fecha de la muerte".

El Dr. Healy afirmó: "Es muy posible que se trate de un sumidero por el que se han desvanecido las muertes causadas por la vacuna. Los pacientes con accidentes cerebrovasculares, infartos de miocardio o episodios trombóticos pueden haberse incluido ahí, con la justificación de que debían tener un corazón dudoso u otra enfermedad preexistente [o intercurrente]."

Muertes relacionadas con la vacuna

El Dr. Healy señala que, al publicar las muertes en los ensayos, los investigadores no relacionan la vacuna con las muertes que se producen inmediatamente después de la primera dosis de la vacuna, sino hasta que hayan transcurrido hasta 14 días después de la segunda dosis.

En otras palabras: 1) primera dosis, 2) esperar tres semanas antes de la segunda dosis, 3) esperar otras dos semanas. Es decir, hay un total de cinco semanas durante las que no se considera que las muertes estén relacionadas con la vacuna.

Los investigadores dicen que esto se debe a que los participantes no son "totalmente inmunes" hasta dos semanas después de la segunda dosis. Esto es cierto.

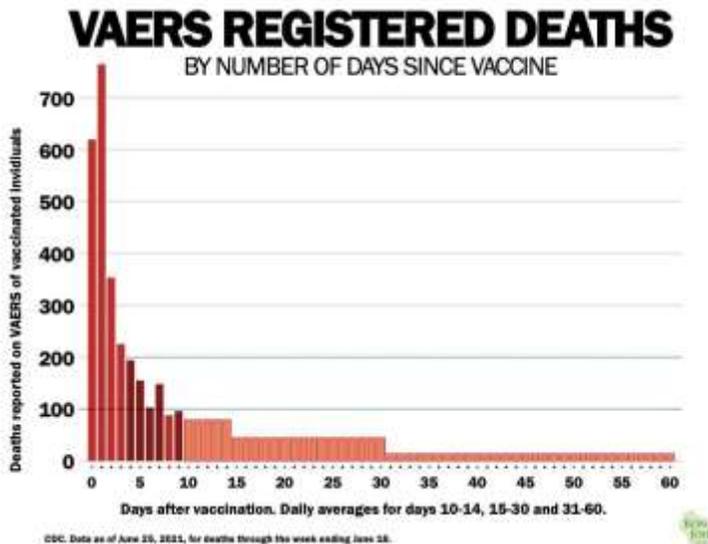
Sin embargo, no captan las muertes que podrían haber causado las vacunas en ese periodo de cinco semanas.

El Dr. Healy fue muy crítico con este método de recogida de datos.

"Se supone que los ensayos controlados aleatorios no permiten tomar decisiones como ésta. Se deberían notificar todas las muertes. La empresa puede decir que no cree que las muertes se deban a la vacuna, pero necesitamos tener la oportunidad de saber cuántas fueron y decidir si es necesario investigarlas más", dijo el Dr. Healy.

Es importante saberlo porque los datos del mundo real que tiene el CDC (a fecha de 25 de junio de 2021) muestran que la mayoría de las muertes notificadas tras recibir una vacuna Covid-19 se producen en un plazo de 30 días.

Estos datos de vigilancia no pueden establecer una relación causal con la vacuna, pero la señal se considera significativa, especialmente si las muertes relacionadas con la vacuna no se están captando en los ensayos controlados.



La lección de los "ensayos controlados"

Los datos sobre la seguridad de las vacunas son tan importantes como los de eficacia, aunque los medios de comunicación y los funcionarios de salud pública suelen centrarse en estos últimos.

Hasta ahora, los informes sobre los acontecimientos adversos graves y potencialmente mortales relacionados con las vacunas no se han detectado en los ensayos controlados "de referencia". Sólo se han identificado tras vacunar a cientos de miles de personas.

La miocarditis post vacunación ¿nos debería preocupar?

(*Myocarditis post-vaccination; should we be concerned?*)

Maryanne Demasi, 11 de enero de 2022

<https://maryannedemasi.com/publications/f/myocarditis-post-vaccination-%E2%80%93-should-we-be-concerned>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022; 25(1)*

Tags: covid, pandemia, farmacovigilancia, Israel, eventos adversos, vacunas covid, vacunas ARNm, CDC, Pfizer, Moderna, vacunas en niños, tasa de infección, tasa de sobrevivencia

Israel ha sido el canario en la mina de carbón, fue el primer país en señalar un pico preocupante de casos de miocarditis (músculo cardíaco inflamado).

Los primeros datos [1] indicaban que la miocarditis era más frecuente en hombres jóvenes (16-19 años), sobre todo después de la segunda dosis, con una tasa de 1 de cada 6.600.

Los CDC estadounidenses trataron de apagar las llamas. Según su sistema de seguimiento, las tasas de miocarditis tras la vacunación estaban dentro de las tasas de referencia previstas [2].

Al mes siguiente, los CDC publicaron sus propios datos [3]: en los varones menores de 40 años, la miocarditis presentaba una tasa de 1 entre 31.000 tras dos dosis de una vacuna de ARNm.

El problema no iba a desaparecer. En julio de 2021, la Unión Europea (UE) hizo su propia investigación y concluyó que había una "posible relación entre la inflamación del corazón y las vacunas de ARNm" [4].

La miocarditis, por ejemplo, sólo surgió en Israel cuando se empezó a distribuir la vacuna de Pfizer entre la población. Y los informes de trombocitopenia trombótica inducida por la vacuna (VITT), relacionada con la vacuna de AstraZeneca surgieron primero de los sistemas de vigilancia europeos, no de los ensayos controlados.

Si todos los ensayos de la vacuna Covid-19 son financiados, diseñados, realizados y analizados por los fabricantes -que se sabe que distorsionan los resultados para favorecer los objetivos del patrocinador-, habría que hacer un mayor esfuerzo para obtener acceso a los datos y permitir un escrutinio independiente.

Referencias

- Golder S, Loke YK, Wright K, Norman G (2016) Reporting of Adverse Events in Published and Unpublished Studies of Health Care Interventions: A Systematic Review. *PLoS Med* 13(9): e1002127. doi:10.1371/journal.pmed.1002127
- Falsey AR et al. Phase 3 Safety and Efficacy of AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2021; 385:2348-2360 DOI: 10.1056/NEJMoa2105290
- New England Journal of Misinformation, 22 de noviembre. <https://davidhealy.org/new-england-journal-of-misinformation/>
- Frencik RW. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med* 2021; 385:239-250 DOI: 10.1056/NEJMoa2107456
- Le Noury J, Nardo J M, Healy D, Jureidini J, Raven M, Tufanaru C et al. Restoring Study 329: efficacy and harms of paroxetine and imipramine in treatment of major depression in adolescence *BMJ* 2015; 351 :h4320 doi:10.1136/bmj.h4320

En respuesta, los principales reguladores de medicamentos de EE UU, el Reino Unido, Australia y Europa añadieron una advertencia en las vacunas de ARNm para alertar sobre el riesgo de miocarditis en varones menores de 30 años.

Para contrarrestar el miedo del público, las autoridades tranquilizaron a sus ciudadanos diciendo que los casos eran leves, increíblemente raros, y se resolvían sin tratamiento. Por lo tanto, los beneficios de vacunar a los jóvenes superaban los riesgos [5].

Se siguen haciendo estudios

En septiembre de 2021, una pre-publicación que no había sido revisada por pares, realizada por Høeg y sus colaboradores [6] volvió a hacer sonar la alarma.

Los autores analizaron más detalladamente el Sistema de Notificación de Eventos Adversos de Vacunas de Estados Unidos (VAERS) y aportaron un análisis más sensible que el de los CDC.

La incidencia de miocarditis en varones jóvenes fue de 1 por cada 10.600 (16-17 años) y 1 por cada 6.200 (12-15 años), y la

mayoría, el 86% de ellos, requirió algún tipo de atención hospitalaria.

Los escépticos acudieron a las redes sociales para desacreditar el artículo y atacar al autor principal, afirmando que las cifras habían sido "enormemente sobreestimadas" [7].

Pero entonces, la FDA publicó un informe que podría haber humillado a los críticos.

El informe [8] contenía datos de Pfizer que mostraban tasas de miocarditis más altas que las comunicadas anteriormente por los CDC, uno de cada 15.000 (varones de 16-17 años).

La vacuna de Moderna parecía estar relacionado con más casos de miocarditis que la de Pfizer.

Así que, por exceso de precaución, Suecia, Noruega y Finlandia rompieron filas con sus homólogos europeos y suspendieron el uso de la vacuna de Moderna en todos los menores de 30 años.

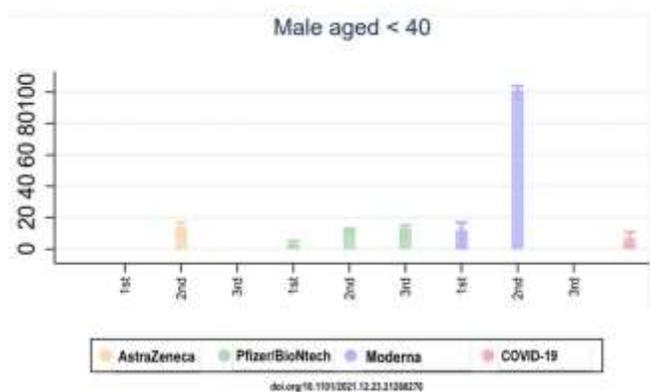
Francia y Alemania no tardaron en seguirles* [9].

Las autoridades siguieron impulsando la vacunación masiva [10], afirmando que los jóvenes tenían más probabilidades de desarrollar miocarditis si se contagiaban de covid-19, citando una publicación mal validada que utilizaba "estimaciones" [11].

Los estudios siguieron llegando.

Uno de Hong Kong [12] mostraba que la incidencia de miocarditis en varones de 12 a 17 años tras dos dosis de Pfizer era de un caso en 2.700, y otro realizado por investigadores de Oxford [13] desató un frenético debate entre los académicos.

Fue el primer estudio que puso en tela de juicio la opinión generalizada de que la miocarditis era más frecuente después de covid-19 que después de la vacunación de los varones jóvenes menores de 40 años (gráfico).



Esto fue así después de la 2ª y 3ª dosis de Pfizer y de la 1ª y 2ª de Moderna, pero el efecto se invirtió en los grupos de mayor edad.

Por último, la pre-impresión de un estudio de Kaiser Permanente [14] también encontró altas tasas de miopericarditis después de dos dosis de una vacuna de ARNm; uno de cada 1.800 en varones de 18-24 años y uno de cada 2.600 en varones de 12-17 años.

Los autores concluyeron que "la verdadera incidencia de miopericarditis es notablemente superior a la incidencia comunicada a los comités asesores de EE UU".

La miocarditis post-vacunación ¿es "leve"?

El Dr. Peter McCullough es un cardiólogo, internista, epidemiólogo y coeditor de la revista *Reviews in Cardiovascular Medicine*, que reside en Texas.

A lo largo de la pandemia, el Dr. McCullough ha tratado las complicaciones cardiovasculares tanto de la infección vírica como de las lesiones que se producen tras la vacuna covid-19.

Rechaza la idea de que la mayoría de los casos de miocarditis posvacunación sean triviales o "leves".

"Desarrollan repentinamente dolor en el pecho, niveles elevados de troponina [indica daño muscular en el corazón], cambios en el electrocardiograma y alrededor de tres cuartas partes tienen evidencia de daño cardíaco por ecocardiografía o resonancia magnética", dijo.

La experiencia clínica del Dr. McCullough está respaldada por una amplia serie de casos de sospecha de miocarditis postvacunal en personas menores de 21 años, que se publicó en *Circulation* [15].

Las resonancias magnéticas cardíacas mostraron que el 77% presentaba anomalías, y el 99% presentaban un realce tardío de gadolinio (que significa fibrosis o tejido cicatricial) y el 72% tenía edema miocárdico (hinchazón del músculo cardíaco).

Es demasiado pronto para saber cuáles serán las repercusiones a largo plazo para quienes desarrollen miocarditis después de la vacunación, pero un estudio de 2019 publicado en *Circulation* [16] sugirió que el 13% de los casos de miocarditis acaban con una función cardíaca deteriorada.

El Dr. McCullough dice que esto podría ser solo la punta del iceberg.

"Creo que hay un gran número de casos de miocarditis subclínica. Tal vez una de sus manifestaciones es que cada vez hay más atletas, sobre todo en ese grupo de entre 18 y 24 años [obligado a vacunarse], que colapsan en el campo de fútbol", dice el Dr. McCullough.

"Una de las cosas que tienen que hacer para recuperarse es abstenerse de cualquier actividad física, porque el ejercicio extremo mientras el corazón está inflamado desencadenará la muerte súbita de origen cardíaco".

Las plataformas de las redes sociales se han inundado con vídeos de jugadores de fútbol que se desploman en el campo, pero los escépticos han negado cualquier relación con las vacunas, diciendo que la muerte súbita cardíaca siempre ha sido un problema en el deporte y que el aumento de los eventos es una "coincidencia".

Recientemente, las autoridades sanitarias de Nueva Zelanda [17] afirmaron que un hombre de 26 años había muerto de miocarditis relacionada con la vacuna de Pfizer.

¿Cuál es la tasa de miocarditis pediátrica?

La miocarditis suele ser muy rara en la población pediátrica (cuatro por millón al año [18]), pero el aumento de casos que se han dado después de la vacunación que se notificaron al VAERS de los CDC (n=23.317 casos, hasta el 31 de diciembre de 2021) preocupa al Dr. McCullough.

"Si la tasa basal anual es de cuatro por millón, ahora tenemos tasas de miocarditis inducidas por vacunas que rondan los 200 a 400 por millón en un año [uno de cada 5.000-2.500]", dice el Dr. McCullough.

"Y no hay que olvidar que no se trata de niños que reciben la dosis de refuerzo. Cuando empiecen con las dosis de refuerzo, las cifras pueden llegar a ser de 600 a 800 por millón al año [uno de cada 1.600 – 1.250]", añade.

Las tasas de miocarditis son más frecuentes en los varones jóvenes, probablemente debido a los andrógenos (hormonas como la testosterona).

Investigadores brasileños han afirmado que se han obtenido resultados favorables tras tratar a los pacientes de covid-19 con una terapia antiandrogénica, pero se requieren más investigaciones.

También puede explicar por qué algunos datos sugieren que los prepúberes de 5 a 11 años podrían verse menos afectados por la miocarditis que los mayores de 12 años.

¿Cuál es el mecanismo biológico?

El mecanismo por el que la vacuna induce miocarditis no está bien definido, pero es probable que esté relacionado con las nanopartículas lipídicas de la vacuna que transportan el ARNm.

La vacuna está diseñada para ser inyectada por vía intramuscular (deltoides) y producir una reacción inmunitaria local. Sin embargo, los estudios que se entregaron a los reguladores europeos [19] muestran que estas nanopartículas lipídicas se pueden depositar en los tejidos, más allá del lugar de la inyección, como en el hígado, las glándulas suprarrenales, el bazo y los ovarios.

"Las nanopartículas lipídicas se distribuyen por todo el cuerpo e, invariablemente, algunas van al corazón. El mosaico de células con nanopartículas lipídicas puede empezar a producir la proteína de espiga que causa la inflamación en esos tejidos", explica el Dr. McCullough.

"También sabemos que la proteína de espiga circula en el torrente sanguíneo durante unas dos semanas tras recibir la dosis, y en algunas personas puede circular y puede medirse hasta un mes después de la inyección. Esa proteína de espiga que circula libremente también se puede depositar en el corazón".

Un estudio de Avolio y colegas [20] muestra que la proteína de espiga tiene la capacidad de provocar cambios moleculares y funcionales en los pericitos vasculares humanos, que son las células de soporte alrededor de los capilares que rodean las células del músculo cardíaco.

Interpretación de los resultados

Hay varias cosas que hay que tener en cuenta cuando se decide vacunar a los niños y a los adultos jóvenes contra la covid-19.

1. Muchos jóvenes (el 40% de los niños en EE UU) ya han estado expuestos a la covid-19 y, por lo tanto, tienen inmunidad reciente.

Edad	Mediana de la tasa de mortalidad	Tasa de supervivencia
0-19	0,0027%	99,9973%
20-29	0,014%	99,9860%
30-39	0,031%	99,9690%
40-49	0,082%	99,9180%
50-59	0,27%	99,7300%
60-69	0,59%	99,4100%

2. La tasa de supervivencia al covid-19 entre los niños y adolescentes es >99,99%, según un estudio del profesor de Stanford John Ioannidis, por lo que el riesgo de muerte es bajo [21].

3. Para los jóvenes sin comorbilidades, el riesgo de hospitalización también es bajo, por ejemplo, en el momento álgido del brote delta en Sidney, la mayoría de los niños infectados (<16 años) tenían enfermedad asintomática o leve, la hospitalización era infrecuente, y había más niños hospitalizados por razones sociales que por razones médicas.

4. Ahora que ha aparecido la variante omicron y se presenta como una enfermedad más leve (30-50% menos riesgo de hospitalización que la variante delta), el arsenal existente de vacunas es significativamente menos eficaz contra la nueva variante, no previene la infección, ni la transmisión.

5. EE UU ha recomendado que todos los mayores de 12 años reciban una dosis de refuerzo, ¿cuál será el riesgo adicional que conlleva cada inyección de ARNm? El regulador de la Unión Europea ha advertido que las dosis de refuerzo frecuentes contra el covid-19 podrían afectar negativamente al sistema inmunitario.

Resumiendo la evidencia, algunos expertos [22] sugieren que los beneficios de una vacuna de ARNm en adultos jóvenes cuyo riesgo ya es bajo, no compensan los daños.

Otros han solicitado utilizar una estrategia más matizada para vacunar a los niños contra la covid-19 [23], que va desde espaciar más las dos dosis, recomendar sólo una dosis o vacunar sólo a los niños con alto riesgo de complicaciones por la covid-19.

Lamentablemente, la incertidumbre y la falta de transparencia por parte de las fuentes autorizadas han dañado probablemente la confianza del público en las vacunaciones rutinarias para las generaciones venideras.

*Pfizer se sigue utilizando en estos países. Moderna puede mostrar mayores tasas de miocarditis porque tiene una mayor concentración de ARNm (100µg) que Pfizer (30µg).

Referencias

- Mevorach D et al. N Engl J Med 2021; 385:2140-2149 DOI: 10.1056/NEJMoa2109730
- CDC COVID-19 VaST Work Group Report – May 17, 2021, <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/work-groups-vast/report-2021-05-17.html>
- Shimabukuro T. COVID-19 Vaccine safety updates. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) 23 de junio de 2021. CDC. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-06/03-COVID-Shimabukuro-508.pdf>
- Pushkala Aripaka EU finds potential link between heart inflammation and mRNA COVID shots. Reuters, 9 de julio de 2021 <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/eu-regulator-lists-heart-condition-possible-side-effect-mrna-vaccines-2021-07-09/>
- Moriarty C. The Link Between Myocarditis and COVID-19 mRNA Vaccines. Yale Medicine, 24 de junio de 2021 <https://www.yalemedicine.org/news/myocarditis-coronavirus-vaccine>
- Høeg, TB et al. SARS-CoV-2 mRNA Vaccination-Associated Myocarditis in Children Ages 12-17: A Stratified National Database Analysis. medRxiv 2021.08.30.21262866; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.08.30.21262866>
- Ault A. COVID Vaccine Preprint Study Prompts Twitter Outrage. Medscape, 15 de septiembre de 2021 <https://www.medscape.com/viewarticle/958778>
- Ramachandra N. Review Committee Chair, DVRPA/OVRR. Summary Basis for Regulatory Action. Solicitude BioNTech Manufacturing GmbH (in partnership with Pfizer, Inc.) <https://www.fda.gov/media/151733/download>
- Hart R. Germany, France Restrict Moderna's Covid Vaccine For Under-30s Over Rare Heart Risk—Despite Surging Cases. Forbes, 10 de noviembre de 2021. <https://www.forbes.com/sites/roberthart/2021/11/10/germany-france-restrict-modernas-covid-vaccine-for-under-30s-over-rare-heart-risk-despite-surging-cases/?sh=cf67862a8a69>
- Wilson C. Myocarditis is more common after covid-19 infection than vaccination, New Scientist, 4 de agosto de 2021 <https://www.newscientist.com/article/mg25133462-800-myocarditis-is-more-common-after-covid-19-infection-than-vaccination/#ixzz7HTRBtP8d>
- Singer ME, Taub IB, Kaelber DC. Risk of Myocarditis from COVID-19 Infection in People Under Age 20: A Population-Based Analysis. medRxiv [Preprint]. 2021 Jul 27:2021.07.23.21260998. doi: 10.1101/2021.07.23.21260998. PMID: 34341797; PMCID: PMC8328065.
- Chua TG et al Epidemiology of Acute Myocarditis/Pericarditis in Hong Kong Adolescents Following Comirnaty Vaccination, Clinical Infectious Diseases, 2021;, ciab989, <https://doi.org/10.1093/cid/ciab989>
- Patone M et al. Risk of myocarditis following sequential COVID-19 vaccinations by age and sex. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.23.21268276v1.full.pdf>
- Sharff KA et al. Risk of Myopericarditis following COVID-19 mRNA vaccination in a Large Integrated Health System: A Comparison of Completeness and Timeliness of Two Methods. medRxiv 2021.12.21.21268209; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.12.21.21268209>
- Truong DT et al. Clinically Suspected Myocarditis Temporally Related to COVID-19 Vaccination in Adolescents and Young Adults. Circulation. 2021 Dec 6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056583. Epub ahead of print. PMID: 34865500.
- Tschöpe C et al. Management of Myocarditis-Related Cardiomyopathy in Adults. Circulation Research 2019; 124: 11
- Bacon J. A New Zealand man, 26, died of myocarditis, a rare side effect of COVID-19 vaccine. What you need to know. USA Today, 20 de diciembre de 2021 <https://www.usatoday.com/story/news/health/2021/12/20/new-zealand-man-dies-myocarditis-linked-pfizer-vaccine/8966233002/>
- Arola A, Pikkarainen E, Sipilä JO, Pykäri J, Rautava P, Kytö V. Occurrence and Features of Childhood Myocarditis: A Nationwide Study in Finland. J Am Heart Assoc. 2017 Nov 18;6(11):e005306. doi: 10.1161/JAHA.116.005306. PMID: 29151030; PMCID: PMC5721735.
- EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment Report Comirnaty. 19 February 2021 EMA/707383/2020 Corr.1*1 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf
- Avolio E, Carrabba M, Milligan R, Kavanagh Williamson M, Beltrami AP, Gupta K, Elvers KT, Gamez M, Foster RR, Gillespie K, Hamilton F, Arnold D, Berger I, Davidson AD, Hill D, Caputo M, Madeddu P. The SARS-CoV-2 Spike protein disrupts human cardiac pericytes function through CD147 receptor-mediated signalling: a potential non-infective mechanism of COVID-19 microvascular disease. Clin Sci (Lond). 2021 Dec 22;135(24):2667-2689. doi: 10.1042/CS20210735. PMID: 34807265; PMCID: PMC8674568.
- Axfors C, Ioannidis JPA. Infection fatality rate of COVID-19 in community-dwelling populations with emphasis on the elderly: An overview. medRxiv 2021.07.08.21260210; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.07.08.21260210>
- Dr. Malone: Before You Inject Your Child. Rumble, 13 de diciembre de 2021 <https://rumble.com/vqpwng-dr.-malone-before-you-inject-your-child.html>
- 2 FDA Officials Out & Boosters for all? | Differences btw the US FDA and Several European Nations, 23 de noviembre de 2021 <https://www.youtube.com/watch?v=PIJbULxlmA4>

Solicitudes y Retiros del Mercado

Kdrops. Salud alerta sobre venta ilegal de quemador de grasa

Danny Canales

La República (Costa Rica), 24 septiembre, 2021

<https://www.larepublica.net/noticia/salud-alerta-sobre-venta-ilegal-de-quemador-de-grasa>

El Ministerio de Salud alertó sobre la venta y publicidad de los productos denominados “Kdrops”, a pesar de no contar con registro sanitario y poder poner en riesgo la salud de la población que los consuma.

Este producto se comercializa como un quemador de grasa natural que ayuda a perder entre 4 y 6 kilos al mes sin necesidad

de dietas ni actividad física y sin contraindicaciones ni efectos secundarios.

Las autoridades identificaron que se promocionan a través de Instagram e advierten que en su etiquetado le atribuyen propiedades que no han sido evaluadas por el Ministerio de Salud.

“Al no contar con el registro sanitario otorgado por el Ministerio de Salud, se desconoce su verdadero origen, ingredientes y cualidades, así como las condiciones bajo las cuales han sido fabricados, almacenados, transportados y manipulados, lo cual constituye un riesgo para la salud de los consumidores”, advierten las autoridades.

Salud agrega que no es posible garantizar que sean aptos para el uso y consumo humano por lo que se consideran falsificados, de acuerdo con lo estipulado en la Ley General de Salud.

Es por eso que recomiendan a la población no comprar, vender ni utilizar los productos denominados Kdrops, señalados en esta Alerta Sanitaria.

Además, que si está utilizándolo que suspenda su uso inmediatamente ante los riesgos que puede representar para su salud y solicite consejo médico si presenta algún síntoma o reacción asociado con su uso.

Por su parte, hacen un llamado a los comerciantes para que, si adquirieron este producto, lo saque de inmediato de la estantería y comunique al Ministerio para su decomiso.

Kdrops es un producto que se comercializa como un quemador de grasa que le ayuda a perder entre 4 y 6 kilos al mes sin necesidad de dietas ni actividad física, con componentes totalmente naturales y sin contraindicaciones no efectos secundarios.

La AEMPS retira el quemagrasas BIKINI por grave riesgo para el corazón

Consumo Claro

ElDiario.es, 4 de diciembre de 2021

https://www.eldiario.es/consumoclaro/por_derecho/aemps-retira-quemagrasas-bikini-grave-riesgo-corazon_1_8552992.html

- La AEMPS informa de la presencia en este producto de sibutramina, un principio activo anorexígeno, que produce un aumento de la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea que puede causar arritmias, cardiopatías isquémicas y accidentes vasculares graves

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) "ha tenido conocimiento, a través de la Comisaría General de Policía Judicial de la Policía Nacional, de la comercialización del producto BIKINI cápsulas". Según se indica en su etiquetado, este podría haber sido comercializado por la empresa Trim Fast.

BIKINI cápsulas está comercializado como complemento alimenticio, pese a no haber sido notificada su puesta en el mercado a las autoridades competentes, incumpliendo lo previsto en la normativa vigente para este tipo de productos.

Según los análisis llevados a cabo por el Laboratorio Oficial de Control de la AEMPS, el mencionado producto contiene la sustancia activa sibutramina en cantidad suficiente para "restaurar, corregir o modificar una función fisiológica ejerciendo una acción farmacológica", lo que le confiere la condición legal de medicamento. Esta sustancia no se declara en su etiquetado, que indica engañosamente una serie de productos de origen vegetal.

¿Qué es la sibutramina?

La sibutramina es un principio activo anorexígeno (supresor del apetito) que proporciona una sensación de saciedad y además produce un aumento del gasto calórico (atenúa la disminución adaptativa del metabolismo basal durante la pérdida de peso).

La sibutramina produce un aumento de la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea, que pueden ser clínicamente significativas

en algunos pacientes, habiéndose registrado casos de arritmias, cardiopatías isquémicas y accidentes vasculares graves con su consumo.

Otros efectos adversos que pueden presentarse con su consumo son, entre otros, sequedad de boca, dolor de cabeza, insomnio, estreñimiento, etc. Además, presenta gran cantidad de interacciones con otros medicamentos.

La sibutramina formaba parte de la composición de medicamentos con receta destinados al tratamiento de la obesidad, cuya comercialización en la Unión Europea fue suspendida por asociarse su consumo a efectos adversos graves de tipo cardiovascular, tal como se refleja en la [nota informativa de la AEMPS sobre sibutramina \(Reductil®\)](#), publicada el 21 de enero de 2010. Y disponible en este enlace https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/ciudadanos/2010/nip_2010-01_reductil_sibutramina/

Según la AEMPS, "BIKINI cápsulas se presenta como natural, ocultando al consumidor su verdadera composición y dando información engañosa sobre su seguridad, pudiendo causar daños graves a la salud de las personas que lo consumen".

Concluye la agencia que "como que BIKINI cápsulas no ha sido objeto de evaluación y autorización previa a la comercialización por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), siendo ilegal su presencia en el mercado, la directora de la AEMPS ha resuelto la prohibición de la comercialización y la retirada del mercado de todos los ejemplares del citado producto.

Puede leer más sobre este tipo de productos para adelgazar en el siguiente enlace

https://www.eldiario.es/consumoclaro/cuidarse/quemagrasas-captagrasas-mito-timo-leyenda-urbana-internet_1_3444337.html

Médicos de Suecia escriben una petición para detener la vacuna Pfizer después del fraude de un subcontratista

News Front, 8 de noviembre de 2021

<https://es.news-front.info/2021/11/08/medicos-de-suecia-escriben-una-peticion-para-detener-la-vacuna-pfizer-despues-del-fraude-de-un-subcontratista/>

Según el exdirector regional de subcontratistas de Pfizer en Texas, la compañía falsificó datos, no cegó a los pacientes, contrató a vacunadores con capacitación inadecuada y tardó en dar seguimiento a los efectos secundarios informados en el estudio de fase III de la vacuna Pfizer.

Un grupo de 16 médicos e investigadores suecos han firmado una petición exigiendo que se detenga la vacunación con Pfizer en Suecia debido a una sospecha de fraude.

A principios de noviembre, el British Medical Journal (BMJ) reveló que era probable que un subcontratista de Pfizer llevara a cabo una extensa investigación fraudulenta durante el estudio pivotal de fase III de la vacuna covid de Pfizer en el otoño de 2020.

Un denunciante sugirió que la empresa falsificó datos, no cegó a los pacientes, contrató a vacunadores con una formación inadecuada y tardó en dar seguimiento a los efectos secundarios informados en el estudio de fase III.

Según los informes, el personal que realizó los controles de calidad se sintió abrumado por la cantidad de problemas que descubrieron. El BMJ concluyó que el ensayo generó dudas sobre la integridad de los datos y la supervisión regulatoria.

Los 16 signatarios dijeron que consideran los informes «extremadamente serios».

“Socava la confianza en Pfizer, que es responsable de probar la vacuna y de la seguridad de la vacuna que utilizan actualmente los suecos, incluyendo cientos de miles de niños”, decía la petición.

Los signatarios sugirieron además que el alcance de los efectos secundarios sospechosos de la vacuna también es «gigantesco». Por ejemplo, solo en Suecia, durante los diez meses en los que se ha realizado la vacunación, se han notificado un total de 83.744 sospechas de efectos secundarios, más de diez veces más que todos los efectos secundarios notificados para todos los medicamentos y vacunas por año en los años inmediatamente

anteriores, para un total de unas 25.000 sustancias, enfatizaron los autores.

“La fuerte sospecha de que partes del ensayo clínico de la vacuna de Pfizer no se realizaron de una manera científicamente aceptable, razón por la cual los resultados del estudio no pueden considerarse confiables, combinada con la gran cantidad de sospechas de reacciones adversas notificadas después de la vacunación, incluidas muchas de naturaleza seria, nos preocupa profundamente a los médicos, investigadores e inmunólogos, sobre todo por los niños que tienen un riesgo extremadamente bajo de padecer una enfermedad grave de covid-19, pero corren el riesgo de sufrir efectos secundarios graves”, escribieron los signatarios.

A la luz de la revelación en BMJ y lo que se sabe hoy sobre los riesgos para el paciente, concluyeron que la vacunación con covid en Suecia debe detenerse hasta que se realicen cálculos de riesgo / beneficio para todos los grupos de edad.

La revelación se basa en información del denunciante Brook Jackson, quien en septiembre de 2020 se desempeñó como director regional en Texas para la organización de investigación Ventavia Research Group, que trabajó con los estudios de vacunas de Pfizer.

Después de informar repetidamente a Ventavia sobre las deficiencias, Brook Jackson presentó una queja ante la FDA el 25 de septiembre de 2020. Ventavia la despidió ese mismo día. En apoyo de sus críticas, Jackson ha proporcionado al BMJ docenas de documentos internos de la empresa, fotos, grabaciones de audio y correos electrónicos. La BMJ corroboró su testimonio con declaraciones de muchos ex empleados de Ventavia.

A principios de este año, Pfizer aumentó sus proyecciones de fabricación de su vacuna covid-19, que calificó de «segura y eficaz». En 2021, Pfizer espera producir 3 mil millones de dosis, por encima de los 2.500 millones de dosis que había proyectado anteriormente, y al menos 4 mil millones el próximo año, un aumento del pronóstico de 3 mil millones

Solicitudes y Cambios al Etiquetado/Fecha Técnica

Buprenorfina: Comunicación de seguridad - La FDA advierte sobre los problemas dentales de los medicamentos con buprenorfina que se disuelven en la boca para tratar los problemas por consumo de opiáceos y el dolor

(Buprenorphine: Drug Safety Communication - FDA warns about dental problems with buprenorphine medicines dissolved in the mouth to treat opioid use disorder and pain)

FDA, 12 de enero de 2022

<https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/buprenorphine-drug-safety-communication-fda-warns-about-dental-problems-buprenorphine-medicines>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022; 25(1)*

Tags: evento adverso, opiáceos, abuso de opiáceos, caries, infección bucal, infección oral, opiáceos, problema dental, sobredosis de opiáceos

AUDIENCIA: Odontología, Anestesiología, Pacientes, Profesionales de la Salud, Farmacia

ASUNTO: La FDA advierte que se han notificado problemas dentales con medicamentos que contienen buprenorfina y que se disuelven en la boca. Los problemas dentales, como caries, infecciones orales y pérdida de dientes pueden ser graves y se han notificado incluso en pacientes sin antecedentes de problemas dentales. A pesar de estos riesgos, la buprenorfina es una opción importante de tratamiento para el trastorno por consumo de opiáceos (OUD) y el dolor, y los beneficios de estos medicamentos superan claramente los riesgos.

La FDA exige que se añada una advertencia sobre el riesgo de experimentar problemas dentales, tanto en la guía para la prescripción como en la Guía del Medicamento para el paciente de todos los productos que contienen buprenorfina que se disuelven en la boca.

ANTECEDENTES: La buprenorfina se aprobó en 2002 como comprimido para ser administrado bajo la lengua para tratar el trastorno por abuso de opiáceos. En 2015, se aprobó una presentación de buprenorfina como película que se coloca dentro de la mejilla para tratar el dolor. Los medicamentos de buprenorfina que se asocian a problemas dentales son los comprimidos y películas que se disuelven bajo la lengua o se colocan en el interior de la mejilla.

Recomendaciones:

Pacientes

- Siga tomando la buprenorfina tal y como se le han recetado; no deje de tomarla repentinamente sin hablar antes con su profesional de la salud, ya que podría tener consecuencias graves. Dejar de tomar estos medicamentos de forma repentina podría detonar síntomas de abstinencia, porque su cuerpo se ha acostumbrado a la buprenorfina, o recaídas que lo llevarían a volver a consumir opiáceos, lo que podría provocar una sobredosis y la muerte.

- Los pacientes que utilizan medicamentos de buprenorfina disueltos en la boca deben tomar medidas adicionales que ayuden a disminuir el riesgo de sufrir problemas dentales graves. Una vez que el medicamento se haya disuelto por completo, tome un gran sorbo de agua, hágalo pasar suavemente entre los dientes y por las encías y trague. Debe esperar al menos una hora antes de cepillarse los dientes para

evitar que se dañen y para dar a su boca la oportunidad de volver a su estado natural.

- Informe a su profesional de la salud si tiene un historial de problemas dentales, incluyendo caries. Programe una visita al dentista poco después de empezar a tomar este medicamento, dígame a su dentista que está tomando buprenorfina, y programe revisiones dentales regulares mientras esté tomando este medicamento. Su dentista puede personalizar un plan de prevención de caries apropiado para usted. Notifique inmediatamente a su profesional de la salud y a su dentista si experimenta cualquier problema con sus dientes o encías.

Profesionales de la salud

- Los profesionales de la salud deben ser conscientes de que los beneficios de los medicamentos con buprenorfina superan claramente sus riesgos, y son una herramienta importante para tratar el trastorno por consumo de opiáceos. Cuando se combina con asesoramiento y otras terapias conductuales, este enfoque integral de tratamiento asistido con medicamentos es a menudo la forma más eficaz de tratar el trastorno por consumo de opiáceos, y puede ayudar a mantenerse en remisión y prevenir o reducir la sobredosis de opiáceos.
- Pregunte a los pacientes sobre su historia de salud bucodental antes de prescribirles un tratamiento con un producto de buprenorfina que se absorba a través de las mucosas. Estos problemas dentales graves se han notificado incluso en pacientes sin antecedentes de problemas dentales, por lo que hay que remitirlos a un dentista lo antes posible después de iniciar el tratamiento con estos productos. Hable con los pacientes sobre la posibilidad de experimentar problemas dentales y la importancia de tomar medidas adicionales después de que el medicamento se haya disuelto por completo, incluyendo el enjuagarse suavemente los dientes y las encías con agua y luego tragar. Se debe aconsejar a los pacientes que esperen al menos una hora antes de cepillarse los dientes. Los dentistas que traten a alguien que consuma un producto de buprenorfina transmucosa deben hacer una evaluación dental y valorar el riesgo de caries, establecer un plan de prevención de la caries dental y fomentar las revisiones dentales periódicas.

La FDA exige la inclusión de advertencias sobre un riesgo mayor de sufrir efectos cardiovasculares graves, cáncer, coágulos sanguíneos y muerte a causa de los inhibidores de la quinasa Janus utilizados para tratar ciertos padecimientos inflamatorios crónicos

FDA, 1 de septiembre de 2021

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-warnings-about-increased-risk-serious-heart-related-events-cancer-blood-clots-and-death>

En base a una revisión finalizada por la FDA de un amplio ensayo aleatorio de seguridad clínica, hemos concluido que hay un riesgo mayor de sufrir efectos cardiovasculares graves, tales como ataques al corazón o derrames cerebrales, cáncer, coágulos sanguíneos y muerte con las medicinas Xeljanz y Xeljanz de liberación prolongada (tofacitinib) contra la artritis y la colitis ulcerosa. Este ensayo comparó el Xeljanz con otro tipo de medicinas usadas para tratar la artritis, llamadas antagonistas del factor de necrosis tumoral (FNT) en pacientes con artritis

reumatoide. Los resultados finales del ensayo además mostraron un riesgo mayor de sufrir coágulos sanguíneos y muerte con la dosis más baja del Xeljanz. Un comunicado previo basado en los resultados preliminares de este ensayo, informó de un riesgo mayor de sufrir coágulos sanguíneos y muerte que solo se observó con la dosis más alta (Disponible en este enlace <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-approves-boxed-warning-about-increased-risk-blood-clots-and-death-higher-dose-arthritis-and>).

Estamos exigiendo la inclusión de advertencias nuevas y actualizadas para otros dos medicamentos contra la artritis que pertenecen a la misma clase farmacológica que el Xeljanz, llamados inhibidores de la quinasa Janus (JAK, por sus siglas en inglés), el Olumiant (baricitinib) y el Rinvoq (upadacitinib). El Olumiant y el Rinvoq no han sido estudiados en ensayos similares al amplio ensayo clínico de seguridad del Xeljanz, de modo que los riesgos no han sido evaluados adecuadamente. Sin embargo, como comparten ciertos mecanismos de acción con el Xeljanz, la FDA considera que estos medicamentos pueden tener riesgos similares a los observados en el ensayo de seguridad del Xeljanz.

Otros dos inhibidores de la JAK, el Jakafi (ruxolitinib) y el Inrebic (fedratinib), no están indicados para el tratamiento de la artritis y otros padecimientos inflamatorios, y, por tanto, no forman parte de las actualizaciones exigidas para la información de prescripción del Xeljanz, el Xeljanz de liberación prolongada, el Olumiant y el Rinvoq. El Jakafi y el Inrebic se utilizan para tratar trastornos sanguíneos y requieren actualizaciones diferentes a su información de prescripción. Si la FDA sabe de cualquier información o datos de seguridad adicionales que ameriten actualizar la información de prescripción de estos medicamentos, podríamos tomar medidas adicionales y alertar al público.

Aquellos que toman Xeljanz/Xeljanz de liberación prolongada, Olumiant o Rinvoq deben advertir a su profesional de la salud si son o fueron fumadores, o si han tenido un ataque al corazón, otras cardiopatías, un derrame cerebral o coágulos sanguíneos en el pasado, pues estos cuadros pueden aumentar su riesgo de sufrir problemas graves con los medicamentos. Los pacientes que empiezan a tomar estos medicamentos también deben advertir a su profesional de la salud sobre estos factores de riesgo. Buscar ayuda de emergencia inmediatamente si presentan algún síntoma que pudiera ser indicio de un ataque al corazón, un derrame cerebral o un coágulo sanguíneo, como:

- Incomodidad en el centro del pecho que dura por más de algunos minutos o que desaparece y vuelve a aparecer

- Cansancio, dolor, presión o pesadez intensos en el pecho, la garganta, el cuello o la mandíbula
- Un dolor o incomodidad inusuales en brazos, espalda, cuello, mandíbula o estómago
- Falta de aliento, con o sin incomodidad en el pecho
- Sudoración fría
- Náuseas o vómito
- Aturdimiento
- Debilidad en una parte o un lado del cuerpo
- Discurso incoherente
- Un lado de la boca caído
- Hinchazón de una pierna o un brazo
- Dolor o sensibilidad en una pierna, o piel enrojecida o decolorada en la pierna o el brazo hinchados o adoloridos

El tratamiento con estos medicamentos se asocia con un mayor riesgo de padecer ciertos tipos de cáncer, incluyendo el linfoma y el cáncer de pulmón, así que informe a su profesional de la salud si experimenta indicios y síntomas tales como hinchazón de los nódulos linfáticos en el cuello, las axilas o la ingle; si se siente cansado todo el tiempo; fiebre; sudoración nocturna; tos persistente o que empeora; dificultad para respirar; ronquera o respiración sibilante; o pérdida inexplicable de peso. Converse con su profesional de la salud si tiene alguna pregunta o inquietud.

Los profesionales de la salud deben sopesar los beneficios y los riesgos en el caso individual de cada paciente antes de iniciar o continuar una terapia con Xeljanz/Xeljanz de liberación prolongada, Olumiant o Rinvoq. Este es particularmente el caso con pacientes que son o fueron fumadores, aquellos con otros factores cardiovasculares de riesgo, aquellos que desarrollan neoplasia y aquellos con una neoplasia ya existente, exceptuando un cáncer de piel que no sea un melanoma tratado con éxito. Reservar estos medicamentos para pacientes que han presentado una respuesta inadecuada o una intolerancia a uno o más antagonistas del FNT. Aconsejar a los pacientes sobre los riesgos y los beneficios de estos medicamentos, y recomendarles buscar atención médica de emergencia si experimentan indicios y síntomas de un ataque al corazón, un derrame cerebral o un coágulo sanguíneo.

Reacciones Adversas e Interacciones

Tendencias suicidas asociadas al uso de antidepresivos en niños y adolescentes

BIT de Navarra 29(3):1-11

<https://doi.org/10.54095/BITN20212903>

http://www.navarra.es/NR/rdonlyres/51978802-B117-4BA7-971F-A3ECA5213629/476506/Bit_v29n5.pdf

La evidencia actual indica que los antidepresivos aumentan el riesgo de tendencias suicidas en niños y adolescentes, por lo que debería limitarse su uso en esta población y emplearse únicamente en las indicaciones autorizadas. Este riesgo se debe especialmente al aumento de ideación suicida. La evidencia indirecta muestra que el riesgo de tendencias suicidas sería superior con venlafaxina. No existe evidencia suficiente de que ningún fármaco reduzca el riesgo de que se produzcan. Existe amplia evidencia de que los antidepresivos aumentan el riesgo de

eventos adversos graves y abandonos por eventos adversos en cualquier indicación en comparación con placebo. En los estudios disponibles se analiza la seguridad cuando se inicia el tratamiento y son en general estudios de corta duración, pero no puede descartarse el riesgo de este tipo de eventos adversos a más largo plazo.

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

Enzalutamida, apalutamida: enfermedad pulmonar intersticial*Rev Prescrire* 2021; 41(449):186Traducido por Nazarena Galeano, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022; 25(1)***Tags: antiandrógenos, lesión del tejido pulmonar, disnea, tos, fatiga**

En Japón, se ha agregado la enfermedad pulmonar intersticial al resumen de características del producto (SPCs) [*Summary of Product Characteristics*] de los medicamentos patentados que se basen en dos antiandrógenos, *enzalutamida* y *apalutamida*, después de que se informara este efecto adverso en 19 casos, incluyendo 3 casos fatales con *enzalutamida* y algunos casos con *apalutamida* [1,2].

El 21 de noviembre de 2020, la base de datos europea de farmacovigilancia, en su sección de acceso público, contenía 48 informes de enfermedad pulmonar intersticial con *enzalutamida* y 22 con *apalutamida* [3].

La enfermedad pulmonar intersticial incluye un rango heterogéneo de trastornos pulmonares, que tienen como rasgo común las lesiones a los componentes del tejido pulmonar: los alveolos y su epitelio, el endotelio capilar o los espacios entre las estructuras. En la mayoría de los casos, la aparición de la enfermedad es insidiosa y gradual con síntomas inespecíficos, en particular disnea, tos, fatiga y pérdida de peso. Algunas veces, puede poner en riesgo la vida al causar insuficiencia respiratoria aguda o al producir fibrosis pulmonar y causar pérdida de la función pulmonar, lo que puede resultar en una insuficiencia respiratoria crónica [4].

Muchos casos de enfermedad pulmonar intersticial son de causa desconocida. La idea de que se relacionen con ciertos fármacos es plausible en algunos de estos casos [4].

En la práctica, cuando hay una aparición progresiva de síntomas como disnea, tos, fatiga y pérdida de peso, y las imágenes muestran signos de enfermedad pulmonar intersticial, vale la pena considerar el posible papel de este medicamento en la lesión pulmonar e intentar discontinuar su uso. En algunos casos, esto mejora la condición clínica de los pacientes y previene el empeoramiento hacia la insuficiencia respiratoria.

Referencias

1. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency “Summary of investigation results apalutamide” 15 November 2019. pmda.go.jp accessed 25 November 2020: 2 pages.
2. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency “Summary of investigation results enzalutamida” 15 November 2019. pmda.go.jp accessed 25 November 2020: 2 pages.
3. European Medicines Agency “European database of suspected adverse drug reaction reports. Enzalutamida and Apalutamida” November 2020. www.adrreports.eu accessed 26 November 2020.
4. Prescrire Rédaction “Pneumopathies interstitielles et fibroses pulmonaires médicamenteuses” *Interactions Médicaments* Prescrire 2021

Fluconazol: teratogénico, incluso con una sola dosis de 150 mg.*Rev Prescrire* 2020; 40 (445): 833-834Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022; 25(1)***Tags: azol, antifúngico, malformaciones, teratogenia, candidiasis vaginal, labio leporino, paladar hendido, malformaciones musculoesqueléticas, butoconazol, clotrimazol, miconazol, terconazol, tioconazol, nistatina, medicamentos en el embarazo**

- Un gran estudio de cohorte que utilizó las facturas por el reembolso de medicamentos en EE UU, comparó las malformaciones en bebés expuestos al fluconazol durante el primer trimestre del embarazo, ya fuera a través de que la madre lo hubiera consumido por vía oral (al menos una dosis 150 mg; cerca de 40 000 mujeres), o como antifúngico de uso tópico (alrededor de 80 000 mujeres).
- Las malformaciones musculoesqueléticas y la transposición de las grandes arterias es más frecuente después de la exposición al fluconazol, incluso con una dosis única de 150 mg.

El Fluconazol es un antifúngico de la familia de los azoles, que se suele utilizar en dosis bajas en algunas pacientes con candidiasis vaginal [1]. Se sabe que, en mujeres embarazadas, las dosis altas de fluconazol por vía oral (tratamiento prolongado con al menos 400 mg al día) conllevan un riesgo de teratogenia. En 2020 solo había unos pocos estudios epidemiológicos, con muestras reducidas, sobre el uso de fluconazol en dosis bajas (dosis únicas o posiblemente dosis repetidas de 150 mg) usadas para tratar la candidiasis vaginal, lo que no permitía descartar el riesgo de malformaciones [2-7].

A finales de abril de 2020, un estudio de cohorte valoró el riesgo de malformaciones tras la exposición al fluconazol por vía oral, en dosis acumuladas de entre 150 mg y 600 mg, durante el primer trimestre del embarazo. Los autores analizaron, especialmente las malformaciones que se habían observado en estudios previos: malformaciones musculoesqueléticas, conotruncales y hendiduras orales (labio leporino y paladar hendido). Aquí están los principales resultados.

Estudio con una gran muestra. Para este estudio se utilizó las facturas por los reembolsos de un programa público de salud (Medicaid) de EE UU. Se incluyeron dos millones de mujeres que fueron atendidas por ese programa de salud entre 2000 y 2014. Durante el primer trimestre de embarazo, 37 650 mujeres recibieron al menos una receta de fluconazol por vía oral como dosis única de 150 mg, y 82 090 mujeres recibieron al menos un tratamiento con un antifúngico vaginal (Butoconazol, Clotrimazol, Miconazol, Terconazol, Tioconazol o Nistatina). Los autores codificaron y analizaron malformaciones que se detectaron en los bebés nacidos vivos a los que se dio seguimiento hasta los tres meses de vida [8]. El estudio no tomó en consideración las muertes uterinas o los abortos por malformaciones, por lo tanto, tiende a subestimar el riesgo de malformaciones.

Las comparaciones se hicieron entre grupos establecidos según la dosis acumulada de fluconazol recibida durante el primer trimestre del embarazo. Las dosis diarias equivalen a las recomendadas para tratar infecciones sin complicaciones y candidiasis vaginal recurrente [1,8]. Cerca de 24.755 mujeres recibieron una dosis de 150 mg, y 10.416 una dosis de entre 150 mg a 450 mg, y 2.109 una dosis superior a 450 mg.

Se detectaron más malformaciones musculoesqueléticas y transposiciones de grandes vasos entre los hijos de madres expuestas a fluconazol, aunque solo hubiera sido una dosis única de 150 mg. Entre los bebés de 37.650 embarazadas expuestas al fluconazol por vía oral durante el primer trimestre del embarazo, 1458 presentaron malformaciones (3,9%), versus 2.840 bebés de un total de 82 090 embarazadas (3,4%) expuestas a tratamiento antifúngicos vaginales de aplicación tópica durante el mismo momento del embarazo. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en cuanto al riesgo general de malformaciones [8].

Sin embargo, sí se detectó un aumento estadísticamente significativo en el riesgo de malformaciones musculoesqueléticas en el grupo expuesto al fluconazol por vía oral con respecto al grupo expuesto al antifúngico vaginal, con un riesgo relativo estimado a partir del odd ratio de 1,30 (95 % intervalo de confianza [IC95%]:1,09 a 1,56). Esto equivale a un exceso de riesgo de cerca de 12 casos por cada 100.000 mujeres embarazadas expuestas. Estos resultados tuvieron en cuenta un rango de factores diversos, incluyendo la edad materna y el motivo para prescribir el tratamiento antifúngico [8].

Comparado con las mujeres expuestas a un antifúngico tópico, el riesgo de malformaciones musculoesqueléticas en el recién nacido fue superior entre las mujeres que consumieron fluconazol por vía oral, aun a la dosis más baja (150 mg) (RR=1,29;95IC:1,05 a 1,58). El riesgo se doble cuando las dosis acumuladas estaban por encima de los 450 mg, es decir, 42 casos adicionales por cada 100 000 mujeres embarazadas expuestas, una diferencia estadísticamente significativa [8].

Considerando todas las dosis juntas, el riesgo de transposición de las grandes arterias; es decir, inversión de la arteria pulmonar y los troncos aórticos, fue dos veces superior que en el grupo expuesto al antifúngico tópico, una diferencia estadísticamente significativa (RR=2,01; IC95%:1,08 a 3,75) [8,9].

Estos resultados son consistentes con observaciones hechas al administrar dosis altas de fluconazol [8].

Los autores no presentaron datos específicos para cada tipo de antifúngico utilizado.

En la práctica: Durante el primer trimestre del embarazo, hay que evitar el uso de fluconazol por vía oral, independientemente de la dosis. Para tratar la candidiasis vaginal, se debe utilizar un antifúngico Azol por vía vaginal. El tratamiento mejor evaluado es el miconazol durante 7 días, y no se han observado problemas de seguridad en embarazadas.

Si el miconazol vaginal no está disponible, como fue el caso de Francia a finales del 2020, el Econazol vaginal parece ser una alternativa aceptable [10].

Referencias

1. ANSM. RCP-Beagyne, 12 de abril de 2019, 13 páginas.
2. Prescrire Editorial Staff. Fluconazole: teratogenicity. *Prescrire Int* 2012; 21(125):72
3. Nørgaard M et al. Maternal use of fluconazole and risk of congenital malformations: a Danish population-based cohort study. *J Antimicrob Chemother* 2008;62: 172-176
4. Howley MM et al. Fluconazole use and bith defects in the National Birth Defects Prevention Study. *Am J. Obstet Gynecol* 2016; 214(5): 657e1-9.
5. Bérard A et al. Associations between low-and high-dose oral fluconazole and pregnancy outcomes: 3 nested case-control studies. *CMAJ* 2019; 19(191): E179-E187.
6. Paquette VC. The safety of oral fluconazole therapy in pregnancy. *CMAJ* 2019; 19 (191): E177-E178.
7. Fluconazole. In Teris Teratogen Information system. Depts.washington.edu/terisdb disponible el 9 de junio de 2020
8. Zhu Y et al. Oral fluconazole use in the first trimester and risk of congenital malformations: population based cohort study. *BMJ* 2020; 369:m1494.
9. Fulton DR. Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis of D-transposition of the great arteries. UpTo Date, www.uptodate.com disponible el 25 de agosto de 2020, 12 páginas
10. Prescrire Rédaction. Infections vulvovaginales non sexuellement transmises. Métronidazole oral dans les vaginoses bactériennes antifongique azolé vaginal dans les candidoses. *Rev Prescrire* 2019; 39(430): 596-604.

Miositis relacionada con el sistema inmunitario: un evento adverso raro pero importante

(Immune-Related Myositis: A Rare But Important Immune-Related Adverse Event)

Shashank Suresh, MD

Rhemutology Advisor, 29 de octubre de 2021

<https://www.rheumatologyadvisor.com/home/topics/inflammatory-myopathy/myositis-immune-related-adverse-events-checkpoint-inhibitor-ici-therapy-suresh-md/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022; 25(1)*

Tags: inhibidores de puntos de control inmunitario, IPCI, anticuerpos monoclonales, inmunoterapéuticos oncológicos, Antígeno-4 asociado al Linfocito T citotóxico. Ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, anti-PD-1, anti-PD-L1, ptosis, disfagia, debilidad muscular proximal, gandinio

Los inhibidores de puntos de control inmunitario (IPCI) son una clase de anticuerpos monoclonales que actúan como inmunoterapéuticos oncológicos y se utilizan cada vez más para

tratar un espectro creciente de cánceres. Estos agentes tienen 2 dianas en su ruta al punto de control inmunitario: el Antígeno-4 asociado al Linfocito T citotóxico (anti-CTLA-4; p. ej., ipilimumab) y la proteína de muerte programada 1 y su ligando (anti-PD-1 y anti-PD-L1; por ejemplo, nivolumab, pembrolizumab y atezolizumab) [1].

Las células cancerosas pueden utilizar las rutas hacia los puntos de control inmunitario, mediadas por estas y otras proteínas y moléculas de señalización, para evadir la detección por los mecanismos de inmunidad innata y adaptativa [2]. Al hacerlo, las células cancerosas utilizan vías moleculares que sirven como control contra la autoinmunidad. Por lo tanto, los IPCI se han asociado a fenómenos autoinmunes conocidos como “eventos adversos relacionados con el sistema inmune” (EArSi) [1].

Incidencia

La miositis relacionada con el sistema inmunitario (MiositisRSI) está bien descrita en la literatura como una EArSi con algunas características clínicas que la distinguen de las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII). Se cree que la incidencia de MiositisRSI es inferior al 1% de los pacientes que reciben terapia con IPCI. Un análisis de la base de datos de reacciones adversas a medicamentos de la OMS (VigiBase) encontró que la MiositisRSI representó el 0,6% (345 casos) de los eventos adversos relacionados con los IPCI [3].

Además, se encontró que la MiositisRSI era más frecuente en la terapia anti-PD-1 y anti-PD-L1 en comparación con la terapia anti-CTLA-4, con un OR de 2,4 (IC del 95%, 1,6-3,5) [3]. La miositis relacionada con el sistema inmunitario ocurrió con mayor frecuencia en la terapia combinada de IPCI que en la monoterapia, con un OR de 1,8 (IC del 95%, 1,3-2,4) [3]. En otra serie con 1.185 pacientes que recibieron tratamiento con IPCI, la MiositisRSI se presentó después de una mediana de 3,5 ciclos y 97 días (IC de 95%, 69,6-124,4 días) de tratamiento [4].

Características clinicopatológicas

Clínicamente, la MiositisRSI a menudo se presenta no solo con debilidad muscular proximal sino también con disfagia y ptosis, por la afectación orbitaria y bulbar [5]. Las dos últimas manifestaciones pueden deberse a miopatía en estos músculos o, como suele ser el caso, a la superposición con la miastenia grave. Los análisis de laboratorio en los afectos por esta patología a menudo han revelado valores elevados de creatina quinasa (CK), transaminasas séricas y de los niveles de troponina-T; y negatividad en los anticuerpos específicos de miositis [6]. Además, en los casos con superposición de miastenia grave puede haber anticuerpos contra el receptor de acetilcolina, aunque en muchos casos han estado ausentes [7]. Los estudios de electrodiagnóstico (electromiograma/estudios de conducción nerviosa [EMG/NCS]) suelen reflejar una miopatía irritable, pero pueden ser normales, incluso cuando la histopatología demuestra miositis [6].

En los casos de MiositisRSI, la biopsia muscular a menudo muestra miositis necrosante multifocal, aunque a veces la biopsia puede ser normal por un error de muestreo, es decir cuando se han tomado biopsias de fibras musculares no inflamadas [7]. En una serie de tres pacientes con MiositisRSI y miastenia grave relacionada con el sistema inmunitario, dos pacientes mostraron infiltración endomisial por células T CD4+ y CD8+ (1 paciente además tenía infiltrado perivascular), y el tercer paciente no tenía infiltrado inmunitario [7]. En otro informe de caso que describe la miositis inducida por nivolumab, la histopatología demostró miofagocitosis, inmunotinción anti-MHC-I positiva en fibras perifasciculares e infiltrado perivascular de células T CD8+ [5]. En algunos casos publicados de MiositisRSI, parece haber una tendencia predominante hacia infiltrados inmunitarios CD8+ en

la terapia con nivolumab e infiltrados inmunitarios mixtos CD4+/CD8+ en la terapia combinada con ipilimumab-nivolumab [5].

Superposición con miocarditis relacionada con el sistema inmunitario

La miositis relacionada con el sistema inmunitario también puede superponerse a la miocarditis, y si el paciente sufre concomitantemente una miastenia grave se convierte una tríada de enfermedades particularmente peligrosa [8]. Al igual que con la miopatía de los músculos esqueléticos relacionada con el sistema inmunitario, el infiltrado inmunitario en la miocarditis inducida por IPCI es heterogéneo, y puede haber error de muestreo en la biopsia endomiocárdica, incluso en los casos de alta sospecha clínica [8]. En una serie de casos de tres pacientes con miocarditis inducida por IPCI, solo dos mostraron tener un infiltrado inflamatorio, que típicamente se presentaba con tinción positiva para CD3, CD4, CD8, CD20, CD45 y CD68. La resonancia magnética nuclear (RMN) cardíaca mostró el realce de gadolinio, el cual fue sugestivo de miocarditis en dos casos [8].

Las manifestaciones clínicas de la miocarditis inducida por IPCI incluyen dolor torácico, disnea, ortopnea y palpitaciones, y se acompañan de troponina elevada y anomalías en el electrocardiograma (ECG), tales como taquicardia sinusal, prolongación del intervalo QT, anomalías de la conducción y arritmias [9]. Debido a la naturaleza inespecífica de estas presentaciones, la resonancia magnética cardíaca y la biopsia endomiocárdica siguen siendo el estándar de oro para diagnosticar la miocarditis inducida por IPCI, junto con la evaluación de insuficiencia cardíaca y de la enfermedad coronaria mediante ecocardiografía y cateterismo cardíaco [8,9].

Terapia y Manejo

La miositis relacionada con el sistema inmunitario, al igual que otros EArSi, se clasifica de acuerdo con la versión 5 de los Criterios de terminología común para eventos adversos (Common Terminology Criteria for Adverse Events) [10]. La guía de práctica clínica de la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica recomienda evaluar la inflamación muscular con estudios de creatina quinasa, transaminasas séricas, lactato deshidrogenasa, aldolasa y marcadores inflamatorios, además de electromiograma y estudios de conducción nerviosa y biopsia muscular, cuando corresponda [11].

La MiositisRSI de grado 1 se caracteriza por un dolor relativamente leve y una debilidad mínima, y generalmente se puede continuar con la terapia con IPCI y se pueden tratar los síntomas con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos o paracetamol [10,11]. La MiositisRSI de grado 2 causa dolor y debilidad moderados que dificultan las actividades básicas de la vida diaria; en estos casos el tratamiento con IPCI se debe interrumpir y se debe iniciar tratamiento con corticosteroides [10,11]. Los grados 3 y 4 causan una debilidad más grave y pueden requerir hospitalización y una consulta a reumatología. Además de discontinuar la terapia con IPCI, los grados más severos de MiositisRSI pueden requerir dosis de pulso de corticosteroides (por ejemplo dosis de 1000 mg de metilprednisolona), plasmaféresis, inmunoglobulina intravenosa e inmunosupresores [10,11]. Por lo general, la terapia con IPCI se reinicia cuando se logra una recuperación al grado 1 o una

mejoría completa, pero cuando el paciente haya experimentado miocarditis no se recomienda volver a retar al cuerpo con el tratamiento [10,11].

Referencias

- Spain L, Diem S, Larkin J. *Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors*. *Cancer Treat Rev*. 2016;44:51-60. doi:10.1016/j.ctrv.2016.02.001
- Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. *Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy*. *Cancer Cell*. 2015;;27(4):450-461. doi:10.1016/j.ccell.2015.03.001
- Nguyễn T, Maria ATJ, Ladhari C, et al. *Rheumatic disorders associated with immune checkpoint inhibitors: what about myositis? An analysis of the WHO's adverse drug reactions database*. *Ann Rheum Dis*. Published online February 17, 2020. doi:10.1136/annrheumdis-2020-217018
- Bruna J, Argyriou AA, Anastopoulou GG, et al. *Incidence and characteristics of neurotoxicity in immune checkpoint inhibitors with focus on neuromuscular events: experience beyond the clinical trials*. *J Peripher Nerv Syst*. 2020;25(2):171-177. doi:10.1111/jns.12371
- Bourgeois-Vionnet J, Joubert B, Bernard E, et al. *Nivolumab-induced myositis: a case report and a literature review*. *Letter. J Neurol Sci*. 2018;387:51-53. doi:10.1016/j.jns.2018.01.030
- Psimaras D, Velasco R, Birzu C, et al. *Immune checkpoint inhibitors-induced neuromuscular toxicity: from pathogenesis to treatment*. *J Peripher Nerv Syst*. 2019;24(2):S74-S85. doi:10.1111/jns.12339
- Vermeulen L, Depuydt CE, Weckx P, et al. *Myositis as a neuromuscular complication of immune checkpoint inhibitors*. *Acta Neurol Belg*. 2020;120(2):355-364. doi:10.1007/s13760-020-01282-w
- Balanescu DV, Donisan T, Palaskas N, et al. *Immunomodulatory treatment of immune checkpoint inhibitor-induced myocarditis: pathway toward precision-based therapy*. *Cardiovasc Pathol*. 2020;47:107211. doi:10.1016/j.carpath.2020.107211
- Ganatra S, Neilan TG. *Immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis*. *Oncologist*. 2018;23(8):879-886. doi:10.1634/theoncologist.2018-0130
- US Department of Health and Human Services. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*. Published online November 27, 2017. Accessed October 27, 2021. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf
- Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al; Comprehensive Cancer Network. *Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline*. *J Clin Oncol*. 2018;36(17):1714-1768. doi:10.1200/JCO.2017.77.6385

Memantina: trastornos disociativos

Rev Prescrire 2021; 41(449): 185

Traducido por Nazarena Galeano, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022; 25(1)*

Tags: enfermedad de Alzheimer, episodios de disociación, amantadina, dextrometorfano, antagonistas de los receptores NMDA, ketamina, esketamina

En 2020, un equipo francés estudió las experiencias relacionadas con el abuso de *memantina* publicadas en foros de discusión, en particular en la red social “Reddit”, donde las comunicaciones suelen ser en inglés [1]. La *memantina* está autorizada para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer [1,2]. En esta red social se identificaron 307 discusiones que, entre el 2010 y el 2019, mencionaron a la *memantina*, y se estudiaron 136 informes sobre experiencias con el uso de este fármaco, 39 de los cuales involucraban el uso recreativo [1].

En los casos de uso recreativo, la dosis promedio que se consumió fue de 156 mg, una cantidad ocho veces mayor a la dosis máxima diaria que se usa como tratamiento. Los usuarios buscaban experimentar un estado disociativo (una alteración de la percepción que incluye alucinaciones, distorsiones espaciotemporales y una percepción alterada del propio cuerpo y del entorno). Según se describe en estos informes, los episodios de disociación duraron hasta 47 horas, lo que concuerda con la prolongada vida media de *memantina* (de alrededor de 60 horas). La mayoría de estos usuarios informaron que ya habían intentado provocar experiencias similares, aparentemente disociativas, con *dextrometorfano* [1,3].

En 100 de estos informes describieron un uso frecuente como automedicación, sin relación con la enfermedad de Alzheimer. En promedio, las dosis fueron de 23 mg por día durante 15

semanas. Los efectos buscados, en su mayoría, se relacionaron con el alivio de la ansiedad, la depresión, el trastorno de déficit de atención con hiperactividad o el trastorno obsesivo-compulsivo. En algunos casos, se buscaba mejorar la función cognitiva. El 77% de estos usuarios crónicos informaron efectos adversos como disociación (26 casos), “niebla mental” (16 casos), ansiedad (9 casos) e insomnio, entre otros.

La *memantina*, la *amantadina* y el *dextrometorfano* son antagonistas de los receptores NMDA, al igual que la *ketamina* y la *esketamina*, que tienen efectos disociativos especialmente frecuentes. La *memantina* también tiene efectos dopaminérgicos y atropínicos, que se sabe que causan adicción y trastornos de la salud mental [1-4].

En la práctica, la *memantina* se encuentra entre los fármacos psicotrópicos que pueden ser problemáticos cuando no se utilizan correctamente, y pueden causar trastornos disociativos que el usuario no siempre quiere experimentar.

Referencias

- Natter J and Michel B “Memantine misuse and social networks: a content analysis of internet self-reports” *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2020; 29 (9): 1189-1193.
- Prescrire Editorial Staff “Memantine, an amantadine derivative” *Prescrire Int* 2006; 15 (83): 105.
- European Commission “SPC-Ebixa” 17 February 2020: 88 pages.
- Prescrire Editorial Staff “Esketamine - Spravato”. “Treatment-resistant” depression: huge risks for uncertain efficacy” *Prescrire Int* 2021; 30 (222): 5-9.

Un fármaco para prevenir el parto prematuro se asocia al riesgo de cáncer en las personas expuestas en el útero (Preterm Birth Drug Tied to Cancer Risk in Those Exposed in Utero)

Amanda D' Ambrosio,

MedPage Today, 12 de noviembre de 2021

<https://www.medpagetoday.com/obgyn/pregnancy/95623>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022; 25(1)*

Tags: 17-OHPC, caproato de 17 α -hidroxiprogesterona, progestágeno sintético,

Los hijos de madres que en los años 50 y 60 tomaron 17-OHPC para prevenir el aborto espontáneo tuvieron mayor riesgo de que sus hijos desarrollaran cáncer.

Los hijos expuestos in útero a un tipo de progestágeno sintético - un ingrediente clave que se utiliza en los medicamentos para prevenir los nacimientos prematuros- tuvieron un riesgo elevado de padecer cáncer a lo largo de su vida, según un estudio basado en población.

Los niños nacidos de madres que recibieron inyecciones de caproato de 17 α -hidroxiprogesterona (17-OHPC) para prevenir el aborto espontáneo en las décadas de 1950 y 1960 tuvieron el doble de riesgo de padecer cáncer en comparación con los que no estuvieron expuestos (cociente de riesgos ajustado [aHR] 1,99; IC del 95%: 1,31-3,02), informaron la doctora Caitlin Murphy de la Escuela de Salud Pública de la UTHealth en Houston, y sus colegas.

El riesgo de cáncer fue mayor para la descendencia cuando la exposición al fármaco ocurrió durante el primer trimestre de embarazo (aHR 2,57; IC del 95%: 1,59-4,15), escribieron los investigadores en la revista *American Journal of Obstetrics & Gynecology* (In utero exposure to 17 α -hydroxyprogesterone caproate and risk of cancer in offspring. Crossref DOI link: <https://doi.org/10.1016/J.AJOG.2021.10.035>)

También descubrieron que la exposición al 17-OHPC en el útero se asoció a un mayor riesgo de tipos específicos de cáncer, como el colorrectal (RH_a 5,51; IC del 95%: 1,73-17,59), el de próstata (RH_a 5,10; IC del 95%: 1,24-21,00) y el cerebral pediátrico (RH_a 34,72; IC del 95%: 7,29-164,33). El gran tamaño del efecto para el cáncer cerebral pediátrico corresponde a dos casos en el grupo expuesto (n=234) en comparación con 15 casos en el grupo no expuesto (n=15.517), señalaron los autores.

El fármaco fue aprobado por primera vez por la FDA en 1956 para tratar varias afecciones ginecológicas y obstétricas, incluyendo el aborto espontáneo durante el embarazo, y ahora sólo está aprobado para su uso en los últimos trimestres.

Murphy y sus colegas hallaron un mayor riesgo de cáncer entre los hijos, tanto masculinos como femeninos, que fueron expuestos a ese progestágeno al principio del embarazo. Pero si bien la primera exposición en las fases más avanzadas del embarazo no aumentó el riesgo de cáncer entre la descendencia

femenina, sí se asoció a un mayor riesgo entre los varones (aHR 2,59; IC del 95%: 1,07-6,28).

El hecho de que en la descendencia masculina persista el riesgo de cáncer cuando se exponen al fármaco en etapas posteriores del embarazo debería informar a los médicos sobre cómo administrar este fármaco, dijo Murphy a MedPage Today.

"En estos dos periodos de tiempo, la indicación y el momento de administración son ligeramente diferentes, pero lleva a reflexionar sobre la necesidad de sopesar los riesgos y beneficios del uso de este fármaco para la prevención del parto prematuro", añadió.

Después de que el 17-OHPC se administrara en dosis elevadas a millones de pacientes embarazadas en los años 50 y 60, la evidencia de defectos cardíacos congénitos en el feto llevó a la FDA a sacar de la etiqueta todas las indicaciones para el embarazo, señalaron los autores.

El fármaco se retiró del mercado, pero la agencia volvió a aprobar el 17-OHPC en 2011 (bajo la marca Makena) para tratar el parto prematuro espontáneo entre las semanas 16 y 20 del embarazo. Si bien el ensayo aleatorizado mostró una reducción de los nacimientos prematuros a las 37 semanas, algunos análisis sugirieron un riesgo de muerte fetal o mortinato.

En dos ensayos posteriores se observaron acontecimientos adversos fetales o neonatales similares. La FDA requirió entonces un ensayo confirmatorio en 2019, que no confirmó que el uso de 17-OHPC redujera los nacimientos prematuros a las 35 semanas. Como resultado, el Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos recomendó que la FDA retirara la aprobación.

En una declaración a MedPage Today, un portavoz de Covis Pharma, el fabricante de la versión de marca de 17-OHPC, dijo que "este estudio difumina la línea entre la opción de tratamiento aprobada por la FDA que sigue vigente y la versión previa del medicamento que se introdujo en la década de 1950 para tratar a una población de pacientes diferente, con un objetivo diferente."

"Como única terapia aprobada por la FDA para reducir el riesgo de parto prematuro en mujeres con un embarazo único que tienen un historial de parto prematuro espontáneo, el perfil de seguridad materna y fetal de Makena está bien establecido", añadió el portavoz, señalando que la aprobación y los ensayos confirmatorios confirmaron la seguridad del fármaco.

Interacciones medicamentosas importantes con la nifedipina, que se usa para tratar la hipertensión y la angina de pecho*(Important drug interactions for the hypertension and angina drug nifedipine)**Worst Pills, Best Pills Newsletter, Agosto de 2021*Traducido por Miguel Miguel Betancourt, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022; 25(1)*

Tags: Procardia, Procardia XL, bloqueador del canal del calcio, betabloquantes, CYP3A4, atazanavir. Cimetidina, claritromicina, cobicistat, fluoxetina, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, voriconazol, hierba de San Juan, armodafinilo, carbamazepina, clobazam, dexametasona, modafinilo, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, pioglitazona, prednisona, primidona, rifampicina, rufinamida, topiramato

Los pacientes tratados con nifedipina (Procardia, Procardia XL), un bloqueador de los canales de calcio que se receta con mucha frecuencia, deben saber que tiene interacciones clínicamente importantes con muchos otros medicamentos de venta con receta, así como con ciertos suplementos dietéticos.

La FDA aprobó inicialmente la nifedipina en 1981 y se usa para tratar la hipertensión (presión arterial alta) y la angina (dolor en el pecho que a menudo se extiende a los hombros, brazos y cuello y que se debe a que flujo sanguíneo que llega al corazón a través de las arterias coronarias es inadecuado) [1]. A menudo se usa en combinación con otros medicamentos.

Public Citizen's Health Research Group ha designado a la nifedipina de acción corta, que se vende bajo la marca Procardia, como **No Usar** porque puede causar presión arterial peligrosamente baja, ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares [2].

Hemos designado la forma de liberación prolongada de nifedipina, comercializada bajo la marca Procardia XL, como de **uso limitado** [3]. La forma de liberación prolongada de

nifedipina se debe utilizar en pacientes con hipertensión que no han respondido a modificaciones en el estilo de vida (como pérdida de peso, ejercicio y disminución de sodio en la dieta) ni al tratamiento farmacológico de primera línea con un diurético tiazídico, como la hidroclorotiazida (microzida). En el caso de los pacientes con angina estable típica (angina que ocurre previsiblemente con el mismo nivel de esfuerzo), la nifedipina de liberación prolongada se debe reservar para aquellos pacientes que permanecen sintomáticos a pesar de recibir las dosis adecuadas de betabloqueantes (como metoprolol [Kapsargo Sprinkle, Lopressor, Toprol-XL]) y medicamentos a base de nitratos (como dinitrato de isosorbida (Nitrosorbide) [Isordil]) [4].

Medicamentos que pueden aumentar el riesgo de toxicidad por nifedipina [5,6]

Al igual que muchos medicamentos, la nifedipina es metabolizada (degradada o modificada químicamente) por las enzimas hepáticas. Una enzima hepática importante, conocida como CYP3A4, descompone la nifedipina y ayuda a eliminarla del cuerpo.

El Cuadro 1 proporciona ejemplos de fármacos orales que pueden inhibir el CYP3A4. La lista incluye a ciertos antibióticos, antidepresivos, medicamentos antimicóticos y medicamentos antivirales para la infección por VIH, así como a la cimetidina, el bloqueador del receptor de histamina-2 que suprime los ácidos del estómago [Tagamet HB].

Cuadro 1: Ejemplos de medicamentos orales que pueden aumentar el riesgo de toxicidad por nifedipina

Nombre genérico	Nombres de marca)†	Clase de medicamento
atazanavir	Reyataz	Antiviral para la infección por VIH.
cimetidina	Tagamet HB	Bloqueador del receptor de histamina-2
claritromicina *	Biaxin XL	Antibiótico macrólido
cobicistat	Tybost	Antiviral para la infección por VIH.
fluoxetina *	Prozac	Antidepresivo
itraconazol **	Sporanox, Tolsura	Antifúngico
ketoconazol ***	solo genérico	Antifúngico
nefazodona ***	solo genérico	Antidepresivo
nelfinavir	Viracept	Antiviral para la infección por VIH.
posaconazol	Noxafil	Antifúngico
ritonavir	Norvir	Antiviral para la infección por VIH.
saquinavir	Invirase	Antiviral para la infección por VIH.
voriconazol	Vfend	Antifúngico

† Se excluyeron los productos combinados de marca.

* Designado como **uso limitado** por Worst Pills, Best Pills News

** Designado como **no usar excepto para una infección fúngica grave** por Worst Pills, Best Pills News

*** Designado como **no usar** por Worst Pills, Best Pills News

Cuando estos inhibidores de CYP3A se consumen concomitantemente con nifedipina, al disminuir la tasa de degradación de la nifedipina, pueden aumentar los niveles de nifedipina en la sangre hasta alcanzar niveles tóxicos. La toxicidad por nifedipina puede resultar en una presión arterial peligrosamente baja, frecuencia cardíaca lenta y daño renal agudo.

Por ejemplo, un estudio en seis voluntarios sanos encontró que el uso concomitante de cimetidina y nifedipina durante un período de siete días resultó en un aumento de los niveles de nifedipina en sangre de aproximadamente 75%.

Medicamentos que pueden disminuir la eficacia de la nifedipina [7,8]

El Cuadro 2 proporciona ejemplos de medicamentos orales que pueden aumentar la actividad de la enzima hepática CYP3A4. La lista incluye ciertos corticosteroides antiinflamatorios,

medicamentos para la somnolencia diurna y medicamentos para las convulsiones, así como el antibiótico / antituberculoso rifampina (Rifadin, Rimactane) y la pioglitazona (Actos), el medicamento para la diabetes.

Cuando se toman concomitantemente con nifedipina, estos fármacos estimulan el CYP3A4 y aumentan la tasa de degradación de la nifedipina, por lo que pueden disminuir los niveles de nifedipina en la sangre, pudiendo resultar en un tratamiento inadecuado de la hipertensión y la angina de pecho.

El suplemento dietético hierba de San Juan también puede aumentar la actividad de la enzima hepática CYP3A4. El uso concomitante de este suplemento con nifedipina puede producir a una disminución de los niveles sanguíneos de nifedipina, y por lo tanto el tratamiento de la hipertensión y la angina de pecho sería inadecuado.

Cuadro 2: Ejemplos de medicamentos orales que pueden disminuir la eficacia de la nifedipina

Nombre genérico	Nombres de marca†	Clase de medicamento
armodafinilo *	Nuvigil	Medicamento para la somnolencia diurna excesiva.
carbamazepina	Carbatrol, Epitol, Equetro, Tegretol, Teril	Anticonvulsivante
clobazam	Onfi, Sympazan	Anticonvulsivante
dexametasona	Hemady	Corticosteroide
modafinilo *	Provigil	Medicamento para la somnolencia diurna excesiva.
oxcarbazepina	Oxtellar XR, Trileptal	Anticonvulsivante
fenobarbital *	Luminal, Solfoton	Barbitúrico / anticonvulsivo
fenitoína	Dilantin, Phenytek	Anticonvulsivante
pioglitazona **	Actos	Medicamento para la diabetes
prednisona	Rayos	Corticosteroide
primidona	Mysoline	Anticonvulsivante
rifampicina	Rifadin, Rimactane	Antibiótico / contra la tuberculosis
rufinamida	Banzel	Anticonvulsivante
topiramato *	Qudexy XR, Topamax, Trokendi XR	Medicamento para las convulsiones / medicamento para la prevención de la migraña

† Se excluyeron los productos combinados de marca.

* Designado como **uso limitado** por Worst Pills, Best Pills News

** Designado como **no usar** por Worst Pills, Best Pills News

Otras interacciones importantes [9, 10]

Clopidogrel (Plavix). El uso concomitante de nifedipina y el antiplaquetario clopidogrel, que se usa para reducir los riesgos de ataque cardíaco y enfermedad cerebrovascular en ciertos pacientes con alto riesgo de tales eventos, puede bloquear la activación del clopidogrel y por lo tanto interferir con sus efectos antiplaquetarios y su capacidad para prevenir un ataque cardíaco o un accidente cerebrovascular.

Digoxina (Lanoxin). El uso concomitante de nifedipina y digoxina, que se usa para tratar la insuficiencia cardíaca y controlar la frecuencia cardíaca en la fibrilación auricular, puede

ocasionar un aumento de los niveles de digoxina, lo que podría provocar toxicidad por digitálicos. Los síntomas de la toxicidad por digoxina incluyen pérdida de apetito, náuseas, vómitos y fatiga. Los pacientes que toman digoxina pueden necesitar un cambio de dosis y después de comenzar, suspender o ajustar la dosis de nifedipina deben someterse a un control más frecuente de los niveles de digoxina en sangre.

Zumo de pomelo. El pomelo contiene una sustancia que inhibe la enzima hepática CYP3A4. Se ha demostrado que el consumo de jugo de toronja mientras se toma nifedipina hace que se doblen los niveles sanguíneos de nifedipina, lo que podría producir toxicidad por nifedipina. Los pacientes que toman

nifedipina deben evitar ingerir pomelos, toronjas y jugo de toronjas.

Qué puede hacer

Si necesita tratamiento con nifedipina, revise con su médico todos sus otros medicamentos y suplementos dietéticos para evaluar las interacciones medicamentosas potencialmente significativas. Si está tomando ciertos medicamentos que interactúan con la nifedipina, es posible que deba ajustar la dosis del fármaco con el que interactúa o someterse a un control más frecuente de los niveles en sangre del fármaco 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 la nifedipina.

Referencias

1. Pfizer Inc. Label: nifedipine (PROCARDIA XL). May 2021. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=8ebcb33c-f43b-4b36-9f94-9774b2a59e06>. Accessed June 8, 2021.
2. Drug profile: short acting nifedipine. March 31, 2021. <https://www.worstpills.org/monographs/view/182>. Accessed June 8, 2021.
3. Drug profile for calcium channel blockers: felodipine (Plendil); nisoldipine (Sular); verapamil (Calan, Calan SR, Covera-HS, Verelan, Verelan-PM); amlodipine (Consensi, Katerzia, Norvasc); diltiazem

- (Cardizem, Cardizem CD, Cardizem LA, Cartia XT, Dilacor XR, Dilt-CD, Ditzac, Taztia, Taztia XT, Tiazac); isradipine; nifedipine (Cardene, Cardene SR); nifedipine (Adalat CC, Afeditab CR, Procardia XL). March 31, 2021. <https://www.worstpills.org/monographs/view/183>. Accessed June 8, 2021.
4. Pfizer Inc. Label: nifedipine (Procardia XL). May 2021. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=8ebcb33c-f43b-4b36-9f94-9774b2a59e06>. Accessed June 8, 2021.
 5. IBM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Search term: "nifedipine." Accessed June 8, 2021.
 6. Pfizer Inc. Label: nifedipine (Procardia XL). May 2021. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=8ebcb33c-f43b-4b36-9f94-9774b2a59e06>. Accessed June 8, 2021.
 7. IBM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Search term: "nifedipine." Accessed June 8, 2021.
 8. Pfizer, Inc. Label: nifedipine (Procardia XL). May 2021. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=8ebcb33c-f43b-4b36-9f94-9774b2a59e06>. Accessed June 8, 2021.
 9. IBM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Search term: "nifedipine." Accessed June 8, 2021.
 10. Pfizer Inc. Label: nifedipine (procardia XL). May 2021. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=8ebcb33c-f43b-4b36-9f94-9774b2a59e06>. Accessed June 8, 2021.

Testosterona: trombosis venosa y arterial

Rev Prescrire 2021; 41(449):186

Traducido por Nazarena Galeano, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022; 25(1)*

Tags: trombosis arterial, el infarto de miocardio, accidente cerebrovascular

En 2020, un equipo de EE UU publicó los resultados de un estudio que se hizo para determinar si hay una relación entre la exposición de los hombres a la *testosterona* y la aparición de trombosis venosas tratadas con anticoagulantes y que utilizó la base de datos de una compañía de seguros médicos. Se excluyó a los pacientes con cáncer.

Cada paciente actuó como su propio control, los períodos de exposición se compararon con períodos de no exposición [1].

El estudio incluyó a 374 hombres sin hipogonadismo y a 1330 hombres con hipogonadismo, y todos ellos habían recibido una prescripción de *testosterona* durante el año anterior a la aparición de la trombosis venosa profunda.

En cada grupo, los períodos de exposición a la *testosterona* se asociaron con un riesgo aproximadamente dos veces superior de sufrir trombosis venosa profunda (es una diferencia estadística significativa) [1]. Uno de los mecanismos que se han propuesto es el aumento del nivel de hematocrito causado por la *testosterona* [2].

La trombosis arterial, el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular se han asociado al tratamiento con *testosterona* en otros estudios epidemiológicos [2,3].

En la práctica, la aparición de trombosis arterial y trombosis venosa son otros de los riesgos asociados a la *testosterona*, además de acelerar la progresión del cáncer de próstata y de asociarse a trastornos de la salud mental [4]. Estos efectos adversos tienen mucha importancia cuando se evalúan los posibles riesgos y beneficios de la *testosterona*, y justifican que se limite este tratamiento a las situaciones en las que los beneficios claramente justifican correr esos riesgos.

Referencias

1. Walker RF et al. "Association of testosterone therapy with risk of venous thromboembolism among men with and without hypogonadism" *JAMA Intern Med* 2020; 180 (2): 190-197 + Suppl. 6 pages.
2. Snyder PJ et al. "Testosterone treatment of male hypogonadism" UpToDate. www.uptodate.com accessed 28 September 2020: 27 pages.
3. Prescrire Editorial Staff "Testosterone: myocardial infarction and stroke" *Prescrire Int* 2014; 23 (153): 240-241.
4. "Testosterone". In: "Martindale The Complete Drug Reference" The Pharmaceutical Press, London. www.medicinescomplete.com accessed 25 January 2021: 29 pages.

¿Efectos adversos transgeneracionales del valproato? Un informe de pacientes de 90 familias afectadas*(Transgenerational adverse effects of valproate? A patient report from 90 affected families).*

Martin M, Hill C, Bewley S, MacLennan A H, Braillon A

Birth Defects Research, 2022; 114 (1):13-16. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1967><https://doi.org/10.1002/bdr2.1967>Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022; 25(1)***Tags:** medicamentos en embarazo, malformaciones congénitas, trastornos de desarrollo, inhibidor directo de la histona deacetilasa, trastornos de neurodesarrollo, labio hendido, paladar hendido, espina bífida, autismo**Resumen**

Antecedentes. El uso de valproato durante el embarazo aumenta el riesgo de malformaciones y trastornos del neurodesarrollo. Los datos de los experimentos en ratones mostraron que el valproato es un inhibidor directo de la histona deacetilasa, por lo que induce la hiperacetilación de las histonas, la metilación de las histonas y la desmetilación del ADN, lo que provoca malformaciones congénitas con una herencia epigenética. Investigamos los posibles efectos adversos transgeneracionales del valproato.

Métodos. Interrogamos a 108 individuos (de 90 familias, 85 mujeres y 23 hombres), que sufrieron complicaciones por haber estado expuestos al valproato en el útero y que ahora eran padres, sobre la aparición de malformaciones y trastornos del neurodesarrollo en sus hijos. Todos eran miembros de Aide aux Parents d'Enfants souffrants du Syndrome de l'AntiConvulsivant (APESAC), una organización benéfica creada en 2011 para aportar asistencia personal y apoyo a las familias que sufren

complicaciones debido a la exposición al valproato durante el embarazo.

Resultados. Estas familias tenían un total de 187 niños, e informaron 43 (23%) niños con malformación(es) (26 malformaciones de manos o pies; 15 rasgos faciales dismórficos; 10 malformaciones renales/uroológicas; 6 casos de espina bífida; 4 casos de malformación cardíaca; 2 casos de craneosinostosis; 2 casos de labio y paladar hendido) y 82 (44%) niños con trastornos del neurodesarrollo (63 conductas problemáticas y autismo; 41 trastornos psicomotores; 16 problemas de lenguaje; 16 déficit de atención; 5 retraso mental). Sólo 88 (47%) niños no tenían ni malformaciones ni trastornos del desarrollo.

Conclusión. Estos datos confirman la necesidad de financiar investigaciones farmacoepidemiológicas sobre la herencia epigenética causada por los fármacos que provocan malformaciones o trastornos de neurodesarrollo. Los individuos expuestos in útero al valproato deben recibir información sobre este riesgo, para que puedan considerar las opciones de fertilidad, diagnóstico prenatal y se establezca una vigilancia temprana adecuada.

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

Precauciones**Medicamento utilizado en la práctica clínica y su relación con el hipotiroidismo: amiodarona y efecto wolff-chaikoff***(Drug used in clinical practice and its relationship with hypothyroidism: amiodarone and the wolff-chaikoff effect)*

ACV Alexandre, J Gatto, JC Zanini, I Willington

En Medicina: longe dos holofotes, perto das pessoas / Organizador Benedito Rodrigues da Silva Neto. – Ponta Grossa - PR: Atenas, 2021.

<https://cdn.atenaeditora.com.br/documentos/ebook/202110/689ae653cab1515b444f72e11658cb9a4d106ce5.pdf>Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022; 25(1)***Tags:** amiodarona, Wolff- Chaikoff, tiroides, hipotiroidismo, Hashimoto, antiarrítmico, TSH, T4**Resumen:**

El hipotiroidismo es una de las disfunciones tiroideas más frecuentes, en la población brasileña tiene una prevalencia entre 1 y 2%. Tiene mayor incidencia en regiones con insuficiencia de yodo y es más frecuente en mujeres, debido a factores hormonales. Esta disfunción puede deberse a una variedad de causas, como la enfermedad de Hashimoto, el hipotiroidismo congénito, la cirugía para extirpar los nódulos tiroideos, los tratamientos radioterápicos contra el cáncer y la tiroiditis posparto.

El problema más relevante que la amiodarona, un antiarrítmico de clase III, puede causar en el organismo es el hipotiroidismo, y se puede presentar tanto en individuos con glándulas tiroideas normales que funcionan adecuadamente, como en individuos con alteraciones glandulares preexistentes. El presente estudio es una revisión de la literatura disponible en las plataformas en línea que publican artículos, estudios e investigaciones académicas.

El Efecto Wolff- Chaikoff se produce por la disponibilidad de grandes cantidades de yodo en el organismo, lo que se traduce en una reducción de la síntesis de hormonas tiroideas y de la organificación del yodo¹ y en un aumento de la concentración de TSH en sangre.

¹ La organificación es un proceso bioquímico que tiene lugar en la glándula tiroides. Se trata de la incorporación de yodo a la tiroglobulina para la producción de la hormona tiroidea, paso que

se realiza tras la oxidación del yoduro por la enzima peroxidasa tiroidea (TPO).

Además, el uso crónico de amiodarona provoca anomalías tiroideas en alrededor del 16% de los usuarios de este medicamento. El examen del paciente que desarrolle hipotiroidismo por el uso de amiodarona mostrará niveles altos de TSH sérica y niveles bajos de T4 libre. A pesar de los efectos adversos de la amiodarona, el médico debe tener en cuenta el estado de cada paciente.

Por lo tanto, corresponde al profesional considerar las especificidades fisiológicas de cada paciente, requiriendo exámenes periódicos y seguimiento de signos clínicos que indiquen cambios en la función tiroidea.

Los antiepilépticos se asocian a un mayor riesgo de priapismo (*Antiepileptic medications linked to increased priapism risk*)

Liam Davenport

Medscape, 25 de octubre de 2021

<https://www.medscape.com/viewarticle/961535>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022; 25(1)*

Tags: valpromida, brivaracetam, ácido valproico, topiramato, oxcarbazepina, clonazepam, levetiracetam, carbamazepina

Una nueva investigación sugiere que varios antiepilépticos (MAE) se asocian a un mayor riesgo de priapismo.

Después de analizar los informes de eventos adversos presentados en EE UU, los investigadores encontraron que entre casi 200 casos de priapismo (una erección persistente, a menudo dolorosa, no relacionada con el interés sexual o la estimulación, que dura más de 4 horas) hubo ocho antiepilépticos que se asociaron a una "señal de seguridad" de priapismo.

Entre estos medicamentos están valpromida, brivaracetam, ácido valproico, topiramato, oxcarbazepina, clonazepam, levetiracetam y carbamazepina. De estos, la valpromida tuvo la mayor asociación.

Ana Pejic, PhD, adscrita al Departamento de Farmacología y Toxicología de la Universidad de Kragujevac, Kragujevac, en Serbia e investigadora principal, dijo: "en base a nuestros resultados, recomendaríamos a los médicos que considerasen la posibilidad de detectar priapismo" en los pacientes que reciben los ocho antiepilépticos identificados.

Pejic agregó que, si los médicos encuentran eventos de priapismo, deben "reportar dicho caso a las autoridades reguladoras".

Los resultados de esta investigación se presentaron en el 34º Congreso del Colegio Europeo de Neuropsicofarmacología (ECNP).

Limitaciones importantes

Pejic dijo a *Medscape Noticias Médicas* que la señal de seguridad de los antiepilépticos "no significa necesariamente que un medicamento haya causado el evento adverso informado" dado que podría deberse a otra enfermedad u otro fármaco que estuviera tomando el paciente. También subrayó que el Sistema de Notificación de Eventos Adversos de la FDA se basa en "informes espontáneos de eventos adversos", los cuales a su vez tienen múltiples limitaciones. Estas limitaciones incluyen que la FDA "no requiere que se demuestre una relación causal entre un medicamento y un evento, y los informes no siempre tienen suficiente información para evaluar adecuadamente un evento".

Sin embargo, Pejic agregó que, si se demostrara una relación causal, el mecanismo subyacente podría estar relacionado con las propiedades farmacológicas de un antiepiléptico específico, como la expresión alterada del receptor adrenérgico alfa-1 o el aumento de la liberación de dopamina. Aun así, dijo que eso requeriría "una evaluación adicional a través de estudios farmacoepidemiológicos más grandes, ajustando por posibles variables de confusión".

Se necesita replicar el estudio

Recientemente ha habido informes de casos de priapismo asociados al uso de algunos antiepilépticos. Además, el uso de estos medicamentos se ha asociado con hiposexualidad e hipersexualidad, así como disfunción eréctil y eyaculatoria.

Debido a que la relación entre el priapismo y el uso de antiepilépticos "no está bien caracterizada", los investigadores extrajeron datos del Sistema de notificación de eventos adversos de la FDA.

El estudio analizó los informes recibidos desde el primer trimestre de 2004 hasta el tercer trimestre de 2020, centrándose en 47 antiepilépticos del subgrupo N03A del sistema de clasificación anatómica terapéutica química.

Los investigadores identificaron 8.122.037 casos para analizar, de los cuales 1.936 involucraban al priapismo como evento adverso. En total, 16 antiepilépticos se asociaron con al menos un caso de priapismo como evento adverso.

Se definió como alerta clara de seguridad cuando la relación de proporciones de notificación (Proportional Reporting Ratio, PRR) era igual o superior a dos, el chi cuadrado de al menos cuatro, o había tres o más casos. Se detectó señal de seguridad para valpromida, brivaracetam, ácido valproico, topiramato, oxcarbazepina, clonazepam, levetiracetam y carbamazepina.

La mayor asociación con priapismo se observó para la valpromida, con un PRR de 61,79. Siguió brivaracetam con un PRR de 9,61, ácido valproico con 7,28 y topiramato 3,23.

Pejic comentó que "teniendo en cuenta que el análisis de proporcionalidad que aplicamos en nuestro estudio se utiliza para generar hipótesis, se deberán confirmar nuestros resultados en grandes estudios de cohortes y de casos y controles".

¿Una hipótesis nueva e importante?

El Dr. Daniel Goldenholz, MD, PhD, instructor de la División de Epilepsia del Centro Médico Beth Israel Deaconess en Boston, Massachusetts, en un comentario sobre el estudio expresó a Medscape Noticias Médicas que el priapismo no es algo que los epileptólogos tengan el hábito de "descartar".

El Dr. Goldenholz añadió que: "la idea de buscar una señal oculta en una gran base de datos como esta es muy atractiva" porque podría revelar patrones que antes no se detectaban.

Sin embargo, Goldenholz, que no participó en la investigación, comentó que la tasa de eventos detectada en el estudio sugiere que el priapismo "[es] relativamente poco frecuente y en el contexto adecuado, se consideraría una emergencia médica".

También comentó que muchas personas utilizan medicamentos que podrían causar priapismo, "como antidepresivos,

medicamentos para la presión arterial y anticoagulantes", incluyendo las personas epilépticas.

Por lo tanto, según él, es posible que "el hallazgo de este estudio se deba a otras comorbilidades" y esto es bastante probable porque muchos de los antiepilépticos en cuestión "han estado en el mercado durante décadas".

Es más, Goldenholz añadió que "sorprendería que un síntoma aparentemente tan peligroso fuera resultado de consumir uno de estos medicamentos y no se hubiera identificado antes".

Aun así, Goldenholz anotó que es "posible que estos autores tengan una hipótesis nueva e importante que ahora se debe evaluar: tras descartar otras causas ¿el priapismo es un efecto de los anticonvulsivos?".

Los investigadores y Goldenholz han declarado no tener ningún conflicto de interés económico pertinente.

La aspirina diaria se relaciona con un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca

(Daily aspirin linked to increased risk of heart failure)

Ted Bosworth

Medscape Pharmacists, 4 de noviembre de 2021

<https://www.medscape.com/viewarticle/963641>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022; 25(1)*

Tags: eventos cardiovasculares, prevención primaria, insuficiencia cardíaca, ácido acetil salicílico, HOMAGE, FLEMENGHO, HEALTH ABC, HULL LIFE LAB, PREDICTOR, PROSPER

La aspirina diaria se asocia con insuficiencia cardíaca (IC) de nueva aparición. Según el análisis de una base de datos que incluye a más de 30.000 pacientes que no tenían IC cuando se inscribieron, es una asociación independientemente de otros factores de riesgo.

Según Jan A. Staessen, el investigador principal y profesor emérito de la Universidad de Lovaina en Bélgica, estos datos no son relevantes para la prevención primaria o secundaria de eventos cardiovasculares, sino que "se refieren solo al inicio de la aspirina para la prevención secundaria de la insuficiencia cardíaca en pacientes con alto riesgo de insuficiencia cardíaca o con insuficiencia cardíaca sintomática".

Con base en los datos de 30.827 pacientes con riesgo de insuficiencia cardíaca inscritos en seis estudios observacionales, el cociente de riesgos (HR) para desarrollar insuficiencia cardíaca entre los que tomaban aspirina diaria al inicio del estudio en relación con los que no la tomaban fue de 1,26 ($P \leq 0,001$) durante 5,3 años de seguimiento. En los 22.690 pacientes sin antecedentes de enfermedad cardiovascular (ECV), el aumento del riesgo de IC por la exposición diaria a la aspirina fue aproximadamente el mismo (HR, 1,27; $P = 0,001$).

Según el equipo multinacional de autores, cuyos hallazgos se publicaron en línea en ESC Heart Failure, este estudio se inició porque varios estudios habían arrojado resultados contradictorios y dejaban poco clara la relación entre la aspirina y el riesgo de insuficiencia cardíaca [1].

En principio, la insuficiencia cardíaca se reconoce como una afección protrombótica para la cual se esperaría que una terapia antitrombótica como la aspirina tuviera un papel protector, pero los investigadores señalaron que la evidencia es mixta. Por ejemplo, en un estudio poblacional danés basado en 12.277 pacientes con IC de nueva aparición, no se observó relación entre el uso de aspirina y una medida de impacto que combina la mortalidad por todas las causas, el infarto de miocardio o el accidente cerebrovascular [2].

Uso de aspirina vinculado a admisiones por IC

Los autores de los datos recientemente publicados escribieron "curiosamente, este estudio informó que el uso de aspirina se asoció con un mayor riesgo de reingresos por insuficiencia cardíaca" y agregaron "la incertidumbre sobre el uso de aspirina se ha reflejado en las recomendaciones de las guías vigentes".

La población estudiada se extrajo de la base de datos HOMAGE, que ha recopilado datos de 46.437 participantes en 21 estudios. Después de la exclusión de los estudios con pacientes que ya tenían IC, así como de los estudios sin información sobre la incidencia de IC a lo largo del tiempo, seis estudios con 30.827 participantes sirvieron de base para este análisis.

Un estudio, ASCOT, que fue aleatorio y cegado, sirvió como conjunto de datos de derivación. Los cinco estudios restantes, FLEMENGHO, HEALTH ABC, HULL LIFE LAB, PREDICTOR y PROSPER, sirvieron como conjunto de datos de validación.

Además de identificar a los participantes como usuarios o no usuarios de aspirina al inicio del estudio, todos los estudios tenían datos iniciales detallados sobre una amplia variedad de características de los pacientes y factores de riesgo, como el

índice de masa corporal, los niveles de colesterol en sangre, las concentraciones de glucosa en sangre, la presión arterial y los niveles de creatinina.

En ninguno de los ensayos, ningún paciente recibió una terapia antitrombótica distinta a la aspirina al inicio del estudio.

De la minoría de pacientes con enfermedad cardiovascular (ECV) al inicio del estudio, más del 80 % tenía enfermedad coronaria. Solo el 2,8% de la población total tuvo un infarto de miocardio previo. Entre la población del estudio, la mayoría (86 %) tenía hipertensión y había una proporción considerable con diabetes (22 %). La edad promedio fue de 67 años, y el 34% eran mujeres.

Incidencia de IC con aspirina: 14,5/1.000 personas-año

En general, la tasa de incidencia de IC por 1.000 personas-año para toda la población antes del ajuste fue de 14,5 en el grupo que tomaba aspirina diariamente frente a 5,9 en el grupo que no tomaba aspirina. Estas tasas absolutas fueron más bajas en el conjunto de datos de descubrimiento que en el conjunto de validación, pero las diferencias relativas en las tasas de incidencia de insuficiencia cardíaca para quienes tomaban aspirina al inicio frente a quienes no tomaban aspirina al inicio del estudio fueron similares.

Numerosos análisis de sensibilidad apoyaron las conclusiones básicas. Esto no solo incluyó un estudio que omitió a los pacientes con antecedentes de ECV, sino también otro que excluyó a los pacientes que desarrollaron IC en los primeros 2 años. Los análisis estratificados que buscaban la consistencia general entre las variables mostraron un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca de nueva aparición entre los que tomaban aspirina diariamente, independientemente de la edad relativa, el peso corporal o los niveles de presión arterial.

La limitación más importante de este estudio fue que evaluó datos tomados de estudios no diseñados originalmente para probar la hipótesis del estudio. Además, solo se disponía de datos basales, por lo que se desconocen los medicamentos que los pacientes tomaron durante el seguimiento. Sin embargo, los autores creen que estos datos conllevan un mensaje clínico.

Los investigadores concluyeron que, dada la consistencia de estos resultados, "nuestras observaciones sugieren que la aspirina

se debe prescribir con precaución en pacientes con riesgo de IC o con IC".

Staessen comentó a MDedge, "si se inicia dicho tratamiento en estos pacientes, use aspirina en dosis bajas".

Aspirina para ECV versus riesgo de IC

Muchos pacientes toman aspirina en dosis bajas para prevenir los eventos cardiovasculares, como el infarto de miocardio, que conducen a la insuficiencia cardíaca. Al intentar abordar una controversia sobre la aspirina y el riesgo de insuficiencia cardíaca de nueva aparición, parece crearse otra sobre la reducción del riesgo de ECV.

Deepak L. Bhatt, MD, director ejecutivo de Programas Cardiovasculares Intervencionistas en Brigham and Women's Health, Boston, expresó cierta renuencia a aplicar estos datos a la práctica habitual.

Bhatt expresó, "es importante enfatizar que este análisis agrupado se basa en seis estudios observacionales, no en ensayos aleatorios de aspirina".

Él llamó a estos hallazgos "provocativos", pero dijo que "deberían confirmarse analizando las bases de datos de ensayos aleatorios ya completados de aspirina versus un control antes de tomar decisiones". Para Bhatt, un obstáculo para hacer cambios en la práctica clínica en base a estos datos es que, "que yo sepa, no existe tal señal [de una relación entre la aspirina y el incidente de insuficiencia cardíaca] en los datos aleatorios acumulados".

Staessen informó que no tenía ningún conflicto de interés para este estudio. Bhatt tiene una relación financiera con una gran cantidad de compañías farmacéuticas, incluida PLx Pharma, para la cual realiza investigaciones relacionadas con la aspirina.

Referencias

1. Mujaj, B., Zhang, Z.-Y., Yang, W.-Y., et al. Aspirin use is associated with increased risk for incident heart failure: a patient-level pooled analysis, ESC Heart Failure, 22 de noviembre de 2021. doi: <https://doi.org/10.1002/ehf2.13688>. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ehf2.13688>
2. Madelaire C, Gislason G, Kristensen SL, et al. Low-Dose Aspirin in Heart Failure Not Complicated by Atrial Fibrillation: A Nationwide Propensity-Matched Study. JACC Heart Fail. 2018 Feb;6(2):156-167. doi: 10.1016/j.jchf.2017.09.021. PMID: 29413372. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29413372/>

Bifosfonatos. Un fármaco de uso frecuente para la osteoporosis se asocia con mayores tasas de depresión y ansiedad

(Common osteoporosis drug associated with increased rates of depression and anxiety)

Keshishi, D., Makunts, T. & Abagyan, R.

Scientific Reports 2021; 11, 23956.

<https://doi.org/10.1038/s41598-021-03214-x>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2022; 25(1)

Tags: bifosfonatos, osteopenia, osteoporosis, fragilidad ósea, alendronato

Resumen

La osteoporosis afecta a más de 10 millones de estadounidenses mayores de 50 años. El tratamiento con bifosfonatos,

principalmente el alendronato, se encuentra entre los tratamientos más prescritos para la enfermedad. En informes de casos recientes, el uso de alendronato y otros bifosfonatos se asoció con síntomas depresivos. En este estudio cuantificamos esta asociación analizando más de 100.000 informes de acontecimientos adversos que figuraban en el Sistema de

Notificación de Acontecimientos Adversos de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FAERS) y en la base de datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre las reacciones adversas a los medicamentos, VigiAccess. Se encontró que el tratamiento con alendronato está significativamente asociado con la depresión y la ansiedad, en comparación con otros tratamientos de primera línea para la osteoporosis. En

comparación con los grupos control, el riesgo notificado de reacciones adversas de tipo depresivo fue más de 14 veces superior en los pacientes de menos de 65 años que tomaban alendronato y más de cuatro veces superior entre los pacientes mayores de 65 años. Se discuten varias hipótesis sobre el mecanismo molecular de la asociación observada entre el alendronato y los síntomas depresivos.

Riesgo de síndrome de Guillain-Barré tras recibir la vacuna recombinante contra el zóster entre los beneficiarios del programa Medicare (*Risk of Guillain-Barré syndrome following recombinant Zoster vaccine in medicare beneficiaries*).

Goud R, Lufkin B, Duffy J, et al.

JAMA Intern Med. 2021;181(12):1623–1630. doi:10.1001/jamainternmed.2021.6227

<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/2785607>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022; 25(1)*

Tags: Shingrix, herpes zoster, prevención primaria, Zostavax

Pregunta ¿Existe un mayor riesgo de desarrollar el síndrome de Guillain-Barré (SGB) tras recibir la vacuna recombinante contra el zoster (RZV)?

Resultados En un estudio observacional de beneficiarios de Medicare, en el que se hizo un análisis autocontrolado utilizando las historias clínicas de los casos de SGB tras la vacunación con RZV identificó una relación de tasas de 2,84 entre las ventanas temporales de exposición al riesgo y las ventanas control, resultando en un riesgo atribuible de tres casos por cada millón de dosis de RZV (Shingrix).

Significado Estos resultados sugieren que existe un mayor riesgo de desarrollar SGB tras la vacunación con RZV.

Resumen

Importancia. Se han informado casos de síndrome de Guillain-Barré después de recibir la vacuna. Este estudio evalúa el riesgo de síndrome de Guillain-Barré tras la administración de la vacuna recombinante contra el zoster (RZV o Shingrix), que requiere dos dosis con un intervalo de dos a seis meses.

Objetivo Utilizar las facturas de Medicare para evaluar el riesgo de desarrollar el síndrome de Guillain-Barré tras la administración de la vacuna contra el zoster.

Diseño, entorno y participantes Este estudio de cohorte de series de casos incluyó a 849.397 beneficiarios vacunados con la RZV y a 1.817.099 beneficiarios vacunados con la vacuna contra el zoster viva (ZVL o Zostavax), todos tenían 65 años o más. Los análisis autocontrolados incluyeron los eventos identificados entre 2, 113.758 beneficiarios elegibles que recibieron la vacuna RZV de 65 años o más. Se comparó el riesgo relativo de síndrome de Guillain-Barré después de recibir la RZV frente a la ZVL, y luego se hizo un análisis autocontrolado de series de casos utilizando las facturas y las historias clínicas para evaluar el riesgo de síndrome de Guillain-Barré durante una ventana de riesgo postvacunación (días 1-42) en comparación con una ventana control (días 43-183). En los análisis autocontrolados, se observó a los vacunados con RZV desde el 1 de octubre de 2017 hasta el 29 de febrero de 2020. Los pacientes se identificaron

entre los pacientes hospitalizados, los que se sometieron a procedimientos ambulatorios (incluido el departamento de emergencias) y en los consultorios, utilizando los datos administrativos de Medicare.

Exposiciones: Vacunación con RZV o ZVL.

Resultados y medidas principales. El síndrome de Guillain-Barré se identificó en las facturas administrativas de Medicare, y los casos se evaluaron mediante la revisión de las historias clínicas, utilizando la definición de casos de la Brighton Collaboration.

Resultados. Entre los vacunados con RZV, la edad media era de 74,8 años cuando recibieron la primera dosis, y el 58% eran mujeres, mientras que entre los que recibieron la vacuna ZVL, la edad media era de 74,3 años, y el 60% eran mujeres. En el análisis de cohortes se detectó un aumento del riesgo de síndrome de Guillain-Barré entre los vacunados con la RZV en comparación con los vacunados contra la ZVL (razón de tasas [RR], 2,34; IC del 95%, 1,01-5,41; p = 0,047). En los análisis autocontrolados, observamos 24 y 20 casos durante el periodo de riesgo y de control, respectivamente. Nuestro análisis basado en facturas identificó un mayor riesgo en la ventana de riesgo en comparación con la ventana de control (RR, 2,84; IC del 95%, 1,53-5,27; P = 0,001), con un riesgo atribuible de 3 por millón de dosis de RZV (IC del 95%, 0,62-5,64). Nuestro análisis basado en la historia clínica confirmó este aumento del riesgo (RR, 4,96; IC del 95%, 1,43-17,27; P = 0,01).

Conclusiones y relevancia. Los hallazgos de este estudio de cohortes de series de casos indican un ligero aumento del riesgo de síndrome de Guillain-Barré durante los 42 días siguientes a la vacunación contra el RZV en la población de Medicare, con un exceso de aproximadamente 3 casos de síndrome de Guillain-Barré por cada millón de vacunaciones. Los médicos y los pacientes deben ser conscientes de este riesgo, cuando consideren el beneficio de disminuir el riesgo de herpes zoster y sus complicaciones mediante una vacuna eficaz, ya que el balance riesgo-beneficio sigue siendo favorable a la vacunación.

Efectos psiquiátricos adversos, también en niños*Rev Prescrire* 2021; 41(449): 185Traducido por Nazarena Galeano, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022; 25(1)*

Tags: Lareb, metilfenidato, atomoxetina, ácido valproico, oxibutinina, risperidona, montelukast, beclometasona y fluticasona, amoxicilina, ácido valproico, azitromicina y palivizumab

En 2020, el Centro de Farmacovigilancia de Holanda (Lareb) publicó un análisis de los 918 informes de efectos adversos psiquiátricos en niños y adolescentes que había recibido entre 2003 y 2016. Estos informes mencionaron un total de 1.478 eventos adversos psiquiátricos, 156 de los cuales fueron graves [1]. Los principales efectos adversos que se informaron sobre los fármacos en cuestión fueron agitación, agresión, comportamiento anormal, depresión, trastornos psicóticos y tics [1].

Los fármacos implicados más frecuentemente en los informes de niños de 1 a 3 años fueron *montelukast* (antiasmático), *beclometasona* y *fluticasona*, así como *amoxicilina*, *ácido valproico*, *azitromicina* y *palivizumab* [1].

Los fármacos implicados más frecuentemente en los informes de niños de 4 a 12 años fueron los que se utilizan para tratar el

trastorno de déficit de atención con hiperactividad (*metilfenidato* y *atomoxetina*), medicamentos para el tratar el asma, *ácido valproico*, *oxibutinina* y *risperidona*.

Los fármacos implicados más frecuentemente en los informes de adolescentes de 13 a 18 años incluyen los que se mencionaron anteriormente, además de antidepresivos, neurolépticos, *isotretinoína*, *levotiroxina* y anticonceptivos hormonales.

En la práctica, los niños, al igual que los adultos, experimentan efectos adversos psiquiátricos y conductuales con muchos medicamentos, incluso con los que no se utilizan como psicotrópicos, como por ejemplo los antiinfecciosos y los antiasmáticos.

Referencias

1- Ekhart C et al. "Psychiatric adverse drug reactions in the paediatric population" *Arch Dis Child* 2020; 105: 749-755.

Muchos medicamentos de uso frecuente pueden contribuir a la hipertensión

Jane E. Brody

New York Times, 3 de enero de 2022<https://www.nytimes.com/es/2022/01/03/espanol/medicamentos-causan-hipertension.html>

Los antidepresivos y analgésicos de uso frecuente, así como el alcohol y los suplementos herbales, son algunas de las muchas sustancias que pueden elevar la presión arterial.

La hipertensión sigue siendo una de las principales causas de muerte y discapacidad en Estados Unidos. Casi la mitad de los adultos tienen presión arterial alta y solo una cuarta parte de ellos la tienen controlada, lo que los expone a un mayor riesgo de sufrir un infarto, un accidente cerebrovascular, demencia, enfermedades renales y otros padecimientos.

Antes de la pandemia de coronavirus, la hipertensión ocasionaba o contribuía a que se produjeran más de medio millón de fallecimientos al año en Estados Unidos, según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Lo más probable es que esas cifras hayan aumentado, ya que las lecturas de la presión arterial se dispararon durante la pandemia.

Es posible que durante mucho tiempo hayas pensado que tu presión arterial estaba dentro de los límites normales, pero en 2017, utilizando los mejores datos disponibles a largo plazo, los expertos redujeron los umbrales de la presión arterial que se considera saludable, lo que provocó que aumentara la población con esta enfermedad. Se reconoció que el antiguo límite superior de la presión arterial "normal", que había sido de 140/90 mmHg, era demasiado elevado para prevenir problemas de salud graves con el transcurso del tiempo. El actual límite superior normal es de 130/80, y una presión arterial que se encuentra constantemente por arriba de 120/80 ahora se considera problemática.

Hay muchas razones que explican el elevado índice de hipertensión no controlada (el término médico para la presión arterial alta) en EE UU. El sobrepeso y, en muchos casos el consumo excesivo de sal, encabezan la lista, seguidos del consumo irregular de los medicamentos recetados por los médicos y el no adoptar un estilo de vida capaz de reducir la presión arterial elevada.

Ahora, un estudio nuevo ha puesto de manifiesto otro problema (que con frecuencia los pacientes desconocen y los médicos pasan por alto) que podría complicar el tratamiento de la hipertensión y engrosar las filas de hipertensos no controlados: la gran cantidad de medicamentos y suplementos que toman las personas, algunos de los cuales pueden elevar la presión arterial y minar los beneficios de un tratamiento que de otro modo sería eficaz.

En el estudio participaron 27.599 adultos, de los cuales el 35,4% tenía hipertensión no controlada, que formaban parte de las Encuestas Nacionales de Salud y Nutrición (NHANES, por su sigla en inglés). Estas encuestas periódicas, que dan seguimiento a la salud de una muestra representativa de estadounidenses, revelaron que muchas personas tomaban medicamentos y otras sustancias que podían elevar la presión arterial que de otro modo sería normal, o limitar la eficacia del tratamiento prescrito para reducir la presión arterial alta.

Los investigadores informaron que, entre los adultos de la encuesta, el 17,5% tenían hipertensión no controlada y estaban tomando medicamentos de venta con receta que pueden elevar la presión arterial; y el 18,5% de los participantes con hipertensión

controlada también tomaba esos fármacos, lo que sugiere que algunas de estas personas tal vez no necesitan tratamiento para la presión arterial.

El estudio se publicó en línea en noviembre en *JAMA Internal Medicine* [1]. Su autor principal, Timothy Anderson, médico de atención primaria en el Centro Médico Beth Israel Deaconess de Boston, dijo que él y sus colegas tenían la esperanza de poder alertar a más médicos y pacientes sobre las formas en que los medicamentos u otras sustancias podrían estar contribuyendo a elevar la presión arterial. Lo más útil sería generar mayor conciencia antes de que se recete a los pacientes medicamentos para reducir la presión arterial o se les administren fármacos más potentes para mejorar la eficacia del tratamiento actual.

En el caso de algunos padecimientos no relacionados con la hipertensión, el cambio a un medicamento diferente podría lograr que la presión arterial elevada del paciente volviera a la normalidad. Por ejemplo, los autores del estudio sugirieron que las mujeres que toman un anticonceptivo oral con estrógenos, que en ocasiones eleva la presión arterial, podrían cambiar a un anticonceptivo que solo tenga progestina o no sea hormonal. Del mismo modo, quienes toman antiinflamatorios no esteroides (AINE) para controlar el dolor podrían utilizar acetaminofén.

Hay una larga lista de medicamentos recetados, así como fármacos de venta libre y sustancias y suplementos de uso recreativo, que pueden interferir con el tratamiento eficaz de la hipertensión. Además de los fármacos que contienen estrógenos y los AINE, la lista incluye medicamentos de uso frecuente, como los antidepresivos y los esteroides orales como la cortisona; sustancias como la nicotina, el alcohol y la cocaína; suplementos herbales como el regaliz o el ginseng; y, por supuesto, la sal. También la cafeína llega a elevar la tensión arterial a corto plazo en algunas personas.

Cuando los médicos no preguntan a los pacientes qué otras cosas están tomando, usando o consumiendo que puedan influir en la presión arterial —o si los pacientes no mencionan todos los remedios de venta libre, herbales y los medicamentos con receta que toman— podrían recetarles un medicamento para la presión arterial innecesario o más potente que quizá tuviera efectos secundarios molestos.

Anderson señaló que a los médicos “se les enseñó a entrevistar a los pacientes en un inicio para ver si toman otros fármacos que pudieran elevar la presión arterial, pero no necesariamente se vuelve a preguntar a los pacientes si consumen esos fármacos”. Dijo que era importante que los médicos elaboraran un buen expediente médico que incluyera lo que ha cambiado en la vida de los pacientes desde que controlaron su presión arterial por última vez.

“Tal vez hubo un cambio en la dieta que causó un rápido aumento de la presión arterial”, dijo Anderson. “Por ejemplo, algunos pacientes son muy sensibles a la sal”, dijo. “Junto con la edad y el peso, es el predictor más fuerte de la presión arterial alta en el tiempo”. Cambiar un solo alimento de consumo frecuente con alto contenido en sal, como la pizza, los embutidos o la sopa enlatada, puede ser suficiente para reducir el riesgo de hipertensión.

Lo que complica las cosas es que las reacciones de las personas a diversas sustancias, como los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina que se recetan con frecuencia, son “muy peculiares”, explicó. “Un antidepresivo inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina puede tener un gran impacto sobre la presión arterial en algunos pacientes, pero no en otros”.

Para los pacientes con hipertensión que necesiten tomar un medicamento que pueda elevar la presión arterial, Anderson aconsejó utilizar un tensiómetro doméstico. Un aumento repentino de la presión arterial después de empezar a tomar un medicamento nuevo podría ayudar a alertar al médico que lo haya recetado sobre la necesidad de cambiar a un fármaco alternativo, si lo hay.

Incluso si ha tenido una presión arterial normal durante cinco o más décadas, hay un 90% de probabilidades de desarrollar hipertensión a medida que se envejece, lo que hace aún más importante modificar los hábitos de riesgo como el consumo de sal y el exceso de peso mientras se está sano. Incluso una ligera pérdida de peso de tres kilos puede reducir el riesgo de desarrollar hipertensión y bajar la presión arterial de las personas con sobrepeso que ya padecen esta enfermedad.

Otro factor de riesgo es llevar un estilo de vida sedentario. Adoptar un hábito de actividad física regular ayuda a las personas a mantener una presión arterial normal durante toda la vida. Otras medidas eficaces para controlar la hipertensión son dejar de fumar y limitar el consumo de alcohol. “Incluso una ligera reducción del consumo de tabaco y de alcohol puede tener un impacto positivo en la presión arterial”, afirmó Anderson.

Antes de empezar a medicarse para la hipertensión, muéstrale a tu médico la lista de todos los fármacos que toma —recetados y de otro tipo—, y hable de cualquier sustancia problemática, en especial de las cantidades elevadas de sal que consume o ingiere de manera habitual.

Referencia

1. Vitarello JA, Fitzgerald CJ, Cluett JL, Juraschek SP, Anderson TS. Prevalence of Medications That May Raise Blood Pressure Among Adults With Hypertension in the United States. *JAMA Intern Med.* 2022;182(1):90–93. doi:10.1001/jamainternmed.2021.6819

Otros Temas de Farmacovigilancia

Vigilancia posterior a la comercialización de medicamentos basada en riesgos: Recursos para la implementación en países de ingresos bajos y medios

USP, octubre 2021

<https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/our-work/global-public-health/rbpm-resources-spanish.pdf>

Los medicamentos desempeñan un papel fundamental en el mantenimiento y restablecimiento de la salud y bienestar de la población. Los medicamentos de calidad asegurada garantizan su eficacia, mientras que los medicamentos de mala calidad no solo pueden ser ineficaces para tratar una enfermedad, sino que pueden además causar daño, provocar la muerte en ciertas circunstancias y también contribuir al desarrollo de resistencia a medicamentos. Las Agencias Nacionales Reguladoras de Medicamentos (ANRM) son responsables del registro y la autorización de productos seguros, eficaces y de calidad garantizada. Para asegurar que la calidad de productos médicos se mantiene hasta que llega al paciente, las ANRM establecen programas de vigilancia posterior a la comercialización (VPC).

Los medicamentos de mala calidad afectan en particular a los países de ingresos bajos y medios (PIBM). Varios estudios estiman que alrededor del 10% de los medicamentos en PIBM pueden ser de mala calidad, pero, en la realidad, los valores pueden ser más altos, dependiendo del país y la terapia en cuestión.

Los costos económicos para las personas y los sistemas de salud, ocasionados por medicamentos de mala calidad, oscilan entre decenas de millones a cientos de miles de millones de dólares. La capacidad de las ANRM para implementar programas de VPC varía mucho entre los países. La herramienta Global Benchmarking Tool (GBT) de la OMS para la Evaluación del Sistema Regulatorio Nacional de Productos Médicos permite a las ANRM autoevaluarse y estimar sus capacidades. Sin embargo, muchos países tienen prioridades contrapuestas y limitaciones en cuanto a recursos financieros y humanos. Los

enfoques basados en riesgos para el muestreo y análisis de medicamentos ofrecen una solución potencial.

Desde principios de la década de 2000, la Farmacopea de EE UU (USP, por sus siglas en inglés) ha brindado asistencia técnica para ayudar a garantizar la calidad de los medicamentos y respaldar el fortalecimiento regulatorio en más de 40 países de África, Asia, América Central y del Sur y Europa del Este. Durante este período, el enfoque de USP ha evolucionado y progresado desde evaluaciones puntuales (conocido como Monitoreo de la Calidad de los Medicamentos (MQM, por sus siglas en inglés), cuyo objetivo era respaldar la detección temprana de medicamentos subestándar y falsificados, hasta la institucionalización e implementación rutinaria de programas de VPC basadas en riesgos, tanto para el muestreo como para el análisis de la calidad de las muestras.

A lo largo de ese proceso, la USP ha desarrollado guías, herramientas, informes de países y artículos científicos. Este documento proporciona una breve descripción de recursos claves desarrollados por USP para respaldar la adopción de VPC basada en riesgos. Varios de estos recursos fueron desarrollados por los programas de Promoción de la Calidad de los Medicamentos (PQM por sus siglas en inglés) y PQM+, financiados por la Agencia de los EE UU para el Desarrollo Internacional (USAID por sus siglas en inglés) e implementados por la USP. Todos los recursos incluidos son público y accesibles en forma gratuita.

Puede leer el documento completo en español en el enlace que aparece en el encabezado.

Un estudio meta-epidemiológico encontró falta de transparencia y poca información sobre los análisis de desproporcionalidad para la detección de señales en las bases de datos de farmacovigilancia (*A meta-epidemiological study found lack of transparency and poor reporting of disproportionality analyses for signal detection in pharmacovigilance databases*)

Khoury C, Revol B, Lepelley M et al.

Journal of Clinical Epidemiology 2021; 139: 191-198

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0895435621002286>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2022; 25(1)

Tags: señales de desproporcionalidad, análisis estadísticos, métodos de farmacovigilancia

Aspectos destacados:

- Los métodos utilizados para generar señales de desproporcionalidad son extremadamente heterogéneos.
- El 78% de los estudios no informó de los métodos para la selección de casos, las reacciones adversas a los medicamentos o comparadores.
- Un tercio de los estudios no definió el umbral para la generación de señales.

Resumen

Objetivos: Revisar y evaluar los métodos y las características de los informes de los análisis de desproporcionalidad en farmacovigilancia.

Diseño y contexto: Se seleccionaron al azar 100 análisis de desproporcionalidad indexados en Medline que se identificaron durante una búsqueda bibliográfica sistemática. A continuación, se extrajeron y sintetizaron las características metodológicas y de presentación de informes mediante siete elementos clave: (1) transparencia del título; (2) pre-registro del protocolo; (3) fecha de extracción y análisis de los datos; (4) definiciones del resultado, la población, la exposición y el comparador; (5) ajuste

y estratificación de los resultados; (6) método y umbral de detección de señales; (7) análisis secundarios y de sensibilidad.

Resultados: Se encontró que los métodos utilizados para generar señales de desproporcionalidad eran extremadamente heterogéneos; había casi tantos análisis únicos como estudios. Los autores utilizaron diversas poblaciones, métodos, umbrales de detección de señales y variables de ajuste o estratificación, generalmente sin justificar su elección ni especificar previamente los protocolos. Además, el 78% de los estudios no informaron los métodos de selección de casos, reacciones adversas a

medicamentos o comparadores y 32 estudios no definieron el umbral de generación de señales.

Conclusión: Nuestra encuesta plantea importantes preocupaciones en relación con todos los aspectos de los análisis de desproporcionalidad que podrían producir resultados engañosos y generar alarmas injustificadas. Abogamos por una justificación sólida y transparente de la selección de variables, la elección de la población y los comparadores preespecificados en un protocolo y evaluados mediante análisis de sensibilidad.

Argentina. Análisis de las notificaciones al sistema nacional de farmacovigilancia debidas a errores de medicación durante el período 2016-2019.

Fernández AC, Brandolini A

AAFH. XXI Congreso Argentino de Farmacia Hospitalaria, octubre 2021

<https://aafh.org.ar/upload1/gUzNwvllfzAHi16HNkLLiA8ocO5GBnxYfTSh7bn.pdf>, ir a la página 17

Introducción: Se define error de medicación (EM), según bibliografía internacional a cualquier evento evitable que puede causar o conducir al uso inapropiado del medicamento dañando de este modo al paciente mientras el medicamento está en control del profesional del cuidado de la salud, del paciente o del consumidor.

El análisis de estas notificaciones tiene por finalidad ayudar a caracterizar el perfil de ocurrencia de EM en el ámbito local, tanto cualitativa como cuantitativamente, facilitando la toma de decisiones para prevenir y disminuir dichos EM en el ámbito de la salud pública.

Objetivo: Identificar, cuantificar y analizar los tipos de EM (TEM) más frecuentes, las etapas en las que se produjeron (EEM) y las categorías del daño (CEM) provenientes de las notificaciones recibidas por Sistema Nacional de Farmacovigilancia en ANMAT durante el período 2016 a 2019 realizadas a través del formulario 5 del Anexo II de la Disposición ANMAT 5358/12.

Materiales y Métodos: El estudio fue observacional, estadístico descriptivo, transversal y retrospectivo. Se realizó un análisis de los reportes relacionados con EM, según el Formulario 5 Disposición ANMAT 5358/12, recibidos por el Departamento de Farmacovigilancia ANMAT desde enero del 2016 hasta diciembre del 2019. La metodología se realizó por medio de planillas de cálculo donde se analizaron las siguientes variables con sus indicadores a) TEM: dosis incorrecta, medicamento no indicado, frecuencia incorrecta, etc. b) EEM: administración, prescripción, almacenamiento, etc. c) CEM: daño potencial, con o sin daño y otras. Se tomó como criterio de exclusión aquellas notificaciones: que no poseen IFA y en las que no se indica TEM, EEM y CEM.

Resultados: El número de notificaciones por año consecutivo (2016 – 2019) fueron: 835,1280,1424 y 1326 y en su mayoría fueron realizadas por los laboratorios. Los datos obtenidos por TEM (2016): medicamento no indicado/apropiado (35.7%), dosis

incorrecta (24.4%) y frecuencia/intervalo incorrecto (9.3%). Mientras que el rango entre los años 2017, 2018 y 2019 por: dosis incorrecta (22.5 -26.2) %, medicamento no indicado/apropiado (21.4-22.1) %, “otro”(18,8-21.6) % que incluye alrededor de un 50% de notificaciones por “uso off label” y frecuencia/intervalo incorrecto (9.9- 13) %. Los indicadores: omisión de dosis, técnica administración incorrecta, medicamento vencido o deteriorado, preparación y manipulación y vía de administración equivocada sus reportes estuvieron entre 7% y 2%. El resto de los indicadores presentan valores menores a 1%. Durante todos años analizados los indicadores de mayor relevancia para EEM fueron: administración (49.6- 57.9) % y prescripción (24.8-43.4) % siguen dispensación y almacenamiento, y para CEM el indicador que prevaleció fue sin daño (75.1-92,5) %.

Discusión: Se observa una tendencia creciente en el número de notificaciones recibidas respecto del año 2016. Los TEM con mayor prevalencia fueron: medicamento no indicado para una determinada finalidad (incluido en algunas notificaciones como “otro” de uso off label), equivocación en la dosis y error en la frecuencia/intervalo de administración. Las EEM con mayor frecuencia fueron: administración y prescripción y la CEM fue sin daño en el paciente. El perfil de notificaciones está en concordancia con la literatura internacional.

Estos TEM están directamente relacionados con las EEM más notificadas en relación a la práctica profesional médica, procedimientos de administración y consumo por pacientes.

Con la finalidad de disminuirlos se propone: promover la capacitación, incentivar la notificación, mejorar y optimizar la calidad de los reportes, fiscalizar la problemática a través de Inspecciones de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia a la Industria Farmacéutica.

Conclusión: Se pudo determinar los TEM, EEM y CEM que ocurren con mayor frecuencia y proponer a través de su análisis acciones para disminuir su incidencia.

Posibles interacciones medicamentosas en un hogar de ancianos del Municipio de São Gotardo / Minas Gerais
([Interações medicamentosas potenciais em um lar de idosos no município de São Gotardo/Minas gerais](#))

ACP Dornelas, BA de Freitas Dornelas, NI de Melo

Scientia Generalis, 2021; 2(2): 152-164

<http://scientiageneralis.com.br/index.php/SG/article/view/190/138>

Resumen

Con el avance de la edad cronológica, aparecen numerosas patologías, convirtiendo al anciano en el mayor consumidor de medicamentos haciéndolo vulnerable a efectos adversos e interacciones farmacológicas, practicando así la polifarmacia.

El objetivo general de este estudio fue evaluar las posibles interacciones medicamentosas en los tratamientos de ancianos residentes en un Hogar de Ancianos en la ciudad de São Gotardo / MG, especialmente las posibles interacciones medicamentosas graves. Así como proporcionar material técnico al equipo multidisciplinar para posibles intervenciones en farmacoterapia, que redunden en una mejora en la calidad de vida de las personas mayores.

Se realizó un estudio de los medicamentos utilizados por los ancianos residentes de esta institución, con la autorización del

centro, evaluándose las prescripciones de 34 residentes, de ambos sexos, mayores de 60 años. Este trabajo está incluido en la Opinión CONEP No. 4.614.230. Se encontraron 59 interacciones farmacológicas potencialmente graves. Las clases de fármacos más implicadas en las interacciones farmacológicas fueron los fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central y el sistema cardiovascular. Estos resultados indican que el farmacéutico, junto con el equipo de salud deben tener un cuidado especial al prescribir y dispensar medicamentos a estos adultos mayores, ea fin de instituir una farmacoterapia adecuada para minimizar la incidencia de eventos adversos potencialmente graves.

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

Colombia. Polimedición, prescripción inapropiada y eventos adversos a fármacos en ancianos hospitalizados: un problema de seguridad del paciente

Ana Virginia Fajreldines, Estefanía Barberis, María Belén Beldarraín, et al.

Rev. colomb. cienc. quim. farm. 2021;50 (2)

http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74182021000200522

Resumen

Introducción: La esperanza de vida ha ido en aumento y la posibilidad de padecer una o más patologías crónicas, por ejemplo, diabetes *mellitus*, hipertensión arterial, etc. es alta. La respuesta a los medicamentos en los adultos mayores es marcadamente diferente que en los adultos no ancianos pues se trata de un organismo donde las consecuencias directas del envejecimiento son de relevancia (reducción de la capacidad metabólica del hígado, reducción de la capacidad de filtrado del riñón, hipoclorhidria, entre otros).

Objetivo: Analizar la polifarmacia, la prescripción inapropiada y los eventos adversos en adultos mayores hospitalizados.

Materiales y métodos: Estudio descriptivo de corte transversal.

Resultados: Se estudiaron 318 pacientes. La frecuencia de pacientes polimedcados fue 89 % (283). La prescripción

inapropiada, 18,9 %. Los fármacos mayormente presentes en los esquemas de pacientes polimedcados fueron benzodicepinas, AINEs, anticoagulantes y antihipertensivos. Los pacientes con eventos adversos han sido 179 (56,3 %), de ese porcentaje un 30,2 % (54) ha recibido tratamiento con otro medicamento para resolver el evento producido por un medicamento, eso es la llamada cascada de prescripción o de medicamentos.

Conclusiones: La polimedición es alta y causa eventos adversos, es necesario insistir en el trabajo integral para reducir este problema sanitario.

Palabras clave: Polimedición; ancianos hospitalizados; prescripción inapropiada; eventos adversos a fármacos

Se puede acceder al resto del artículo pulsando el enlace del encabezado

España ultima una red para estrechar la vigilancia de los supermicrobios resistentes a medicamentos

Sofía Pérez Mendoza

El Diario.es, 1 de noviembre de 2021

https://www.eldiario.es/sociedad/espana-ultima-red-estrechar-vigilancia-supermicrobios-resistentes-medicamentos_1_8436608.html

La pandemia de covid-19 ha complicado la batalla contra la amenaza mundial de las superbacterias.

Los Centros para el Control de Enfermedades de EE UU(CDC) lanzaron el aviso hace más de un año: la covid-19 estaba creando una "tormenta perfecta" para la aparición de infecciones

resistentes a los antibióticos en el ámbito sanitario. El uso se disparó, especialmente en los pacientes más graves que requerían de intervenciones médicas muy agresivas, pero no solo. El desconocimiento inicial del virus condujo, a través del método prueba-error, a utilizar indiscriminadamente estos fármacos, también con pacientes menos comprometidos. Un estudio

publicado en el Journal of Infection and Public Health en julio de 2020 revela que la mitad de los fallecidos por el SARS-CoV-2 tuvo coinfecciones bacterianas y de hongos. Algunos de estos microorganismos eran resistentes a los medicamentos y el problema se daba con más frecuencia que en otros pacientes, según las primeras detecciones de los CDC.

Se estima que las resistencias antimicrobianas –a bacterias, pero también a los virus y los hongos que no responden a los tratamientos– podrían haber aumentado en torno a un 20% en el contexto epidémico, según la doctora María del Mar Tomás, portavoz de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y microbióloga del hospital de A Coruña, "aunque se requieren todavía más estudios al respecto". En este escenario, el Ministerio de Sanidad ha dado un paso más en la vigilancia de estos patógenos con la creación de un Sistema de Vigilancia Nacional específica cuyo objetivo es hacer un seguimiento más estrecho de los microorganismos problemáticos con un registro homogéneo para los laboratorios que permita diagnosticar cuán rápido crece el problema, compartir conocimiento y diseñar tratamientos innovadores. Los estudios científicos auguran un futuro negro si no se actúa urgentemente: los supermicrobios podrían generar más mortalidad que el cáncer en 2050.

"Se trata de una creciente amenaza para la Salud Pública. La propagación rápida de bacterias con resistencia a múltiples antibióticos a nivel mundial es especialmente alarmante, ya que estas bacterias limitan las alternativas terapéuticas frente a las infecciones que generan y suponen un aumento de la morbilidad y mortalidad", dice el documento publicado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Aemps). El texto estaba listo en enero de 2020 pero la pandemia ha retrasado el proceso casi dos años.

700.000 muertes al año

El nuevo sistema, pendiente de incluirse en un real decreto próximamente, es una ampliación de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) –aprobada en 1995– y se llevaba trabajando en él desde principios de 2019, asegura Antonio López, coordinador del Plan Nacional de Resistencia a los Antibióticos en Salud Humana, en conversación con elDiario.es. Ahora se hace, si cabe, más urgente. "Ha habido una brutalidad de pacientes muy graves que han requerido más antibióticos", expone Aurora Fernández-Polo, coordinadora del grupo de atención farmacéutica al paciente con infecciones (AFINF) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Además, la covid-19, aseguran las expertas consultadas, ha enmascarado la detección de bacterias resistentes "y no se ha tenido una identificación adecuada porque estábamos centrados en la pandemia", considera Tomás.

No hay que irse a previsiones apocalípticas del futuro porque ya es una causa de muerte muy importante, cuatro veces superior a los accidentes de tráfico, y supone un gasto extra de 1.500 millones de euros al sistema sanitario

En el mundo fallecen al año 700.000 personas debido a los microbios resistentes, 25.000 en la Unión Europea "Si se extrapola son 4.000 en España. No hay que irse a previsiones apocalípticas del futuro porque ya es una causa de muerte muy importante, cuatro veces superior a los accidentes de tráfico", ilustra López, que aporta además el gasto que supone al sistema

sanitario. Unos 1.500 millones de euros extra. No todo su diagnóstico es malo. "La pandemia ha puesto en valor la importancia de la prevención, de estar preparados y tomar medidas antes de que no tenga solución. El objetivo es no alcanzar ese punto y la covid-19 es una lección", señala.

La OMS considera el problema como una de las 10 mayores amenazas para la humanidad. Se trabaja incluso sobre el escenario de que tengan que producirse pasos atrás en los avances de la medicina por el riesgo de infección. Es decir, que se sopesen hacer cirugías muy complejas o tratamientos en el campo de la hematología que someten al paciente a inmunosupresión por la amenaza de infectarse con un patógeno resistente.

¿Cómo hemos llegado hasta aquí? Hay varios factores, pero en uno coinciden todos los expertos: hemos abusado de la ingesta de antibióticos. La resistencia se produce cuando las bacterias mutan y se convierten en inmunes a los antibióticos utilizados para tratar las infecciones que provocan. La exposición a los medicamentos –porque son fáciles de tomar y no existe una percepción social de que pueden hacerte daño– es tan grande que las bacterias que sobreviven se reproducen y se hacen especialmente fuertes.

Hay otra cuestión añadida. Como han tenido un éxito brutal, las farmacéuticas han abandonado la investigación en nuevos tratamientos antimicrobianos también porque la producción de estos medicamentos "se ha abaratado", explican las doctoras. "Es un proceso natural que las bacterias se adapten, siempre van a intentar sobrevivir. El problema es que esto se acelere", puntualiza Fernández-Polo.

"La ciencia abierta es la única manera de avanzar"

Las personas que investigan las superbacterias llevan años colaborando, se conocen y se piden ayuda entre sí ante casos complejos. Por eso, los científicos acogen con los brazos abiertos el nuevo sistema para recoger los datos de manera sistemática. "Todo debería estar accesible para todos, como los genomas de las bacterias. Es la única manera de avanzar, con una ciencia abierta", considera Tomás. "No solo es tener nosotras la información sino compartirla a nivel europeo y mundial con indicadores homogéneos para dibujar el patrón de evolución y a partir de ahí diseñar medidas de prevención y de control".

El documento publicado por el Plan Nacional de Resistencia a los Antimicrobianos (PRAN) de momento solo desarrolla la primera línea: la relacionada con vigilancia de determinados patógenos como la gonorrea, la tuberculosis o la salmonella (esta última, principal causa de gastroenteritis y enfermedad diarreica, suele ser leve pero puede virar a grave en niños, personas ancianas o inmunodeprimidas, según la OMS). [Nota de Salud y Fármacos. Este plan está disponible en este enlace https://www.resistenciaantibioticos.es/es/system/files/field/files/vigilancia_nacional_de_la_resistencia.pdf]

Las bacterias en el punto de mira de los microbiólogos, infectólogos y farmacéuticos son fundamentalmente tres: Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae y Acinetobacter baumannii, según las expertas consultadas. La nueva red obliga a laboratorios a remitir datos como si el paciente está hospitalizado, su edad y sexo o el centro de procedencia de la

muestra. Estará financiada a través de los fondos europeos para la recuperación destinados a la salud pública, incluidos en el proyecto de Presupuestos Generales del Estado, y en ella participarán el Ministerio de Sanidad, a través del Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES), como coordinador de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica; el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII); las comunidades autónomas; y el Comité Coordinador de la Red Nacional de Laboratorios para la vigilancia de microorganismos resistentes.

La exposición a los antibióticos –porque son fáciles de tomar y no existe una percepción social de que pueden hacerte daño– es tan grande que las bacterias que sobreviven se reproducen y se hacen especialmente fuertes

El abordaje del problema no puede entenderse sin otra pata, dicen las expertas, que será el siguiente paso de la nueva red: el desarrollo de nuevos tratamientos que sorteen la resistencia. Una de las líneas más potentes de investigación es la terapia de fagos, siempre en combinación con antibiótico. "Los fagos resensibilizan la bacteria a los antibióticos. Si el mecanismo es la bomba, el fago se une y evita que se expulse el antibiótico", expone Tomás. "Colaboramos con el hospital Virgen Macarena y Virgen del Rocío, donde un paciente presentaba bacteriemia

persistente durante un año y medio, con fiebre, malestar... Se le envió un tratamiento que habíamos pedido a un grupo de investigación belga y se le inyectó durante siete días. Después se le dio antibiótico y se resolvió la infección. Fue un éxito", relata la doctora.

De momento, el reto más urgente es reducir severamente la prescripción de antibióticos. Los CDC estiman que cada año se recetan 47 millones de tratamientos con antibióticos en EE UU para infecciones que no los necesitan, como los resfriados o la gripe. "Igual que ahora tenemos más expertos en oncología, necesitamos escuchar más a las personas especialistas en el manejo de las infecciones. Un antibiótico lo puede prescribir cualquier médico, pero debe estar asesorado, con esta situación tan grave, por profesionales más expertos", concluye Fernández-Polo, que asemeja la resistencia a las superbacterias, en el ámbito sanitario, con el cambio climático.