

Boletín Fármacos: *Farmacovigilancia*

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



SALUD
Y FÁRMACOS

Volumen 26, número 1, febrero 2023



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

Editores

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

Asesores en Farmacología

Rogelio A. Fernández Argüelles, México
Mariano Madurga, España

Asesor de Farmacia

Emilio Pol Yanguas

Asesor en Prescripción y Utilización

Juan Gervás, España

Corresponsales

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

Webmaster

People Walking

Equipo de Traductores

Núria Homedes, EE UU
Enrique Muñoz Soler, España

Antonio Ugalde, EE.UU.

María Cristina Latorre, Colombia
Andrea Carolina Reyes Rojas, Colombia

Editores Asociados

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

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

Los materiales que se envíen para publicarse en uno de los números deben ser recibidos con treinta días de anticipación a su publicación. El envío debe hacerse preferiblemente por correo electrónico, a ser posible en Word o en RTF, a Núria Homedes (nhomedes@hotmail.com). 632 Skylda Dr, El Paso Tx 79912. Teléfono: (202) 9999079 ISSN 2833-1281 (Formato: en línea) DOI 10.5281/zenodo.7595359

Índice

BF: Farmacovigilancia 2023; 26 (1)

Novedades sobre Vacunas y Tratamientos Covid

Vacunas anticovidicas de vector viral autorizadas en la UE: una revisión de sus efectos adversos Rev Prescrire 2022; 31 (241): 241-243	1
Informes de desenlaces mortales por las vacunas anticovidicas Rev Prescrire 2022; 31 (243): 306-307	4
Daños graves de las vacunas covid-19: una revisión sistemática Peter C Gøtzsche, Maryanne Demasi	6
"Estamos jugando con fuego", dice el médico que analiza los daños de la vacuna contra el covid Maryanne Demasi, 15 de enero de 2023	6
Vigilancia de la seguridad de la vacuna covid-19 en personas de 65 años y mayores Wong HL, Tworkoski E, Ke Zhou C, Hu M et al. (funcionarios de la FDA)	8
El hallazgo de ARNm en la leche materna muestra cómo se exageró la seguridad de la vacuna contra el covid Maryanne Demasi, 22 de noviembre de 2022	8
Tixagevimab/cilgavimab (Evusheld) y bebtelovimab. Los anticuerpos monoclonales y las nuevas cepas de covid Salud y Fármacos	9
Dosis de refuerzo de vacunas covid-19 para adultos jóvenes: evaluación de riesgos y beneficios y análisis ético de las políticas universitarias que obligan a vacunarse Bardosh K, Krug A, Jamrozik E, et al	10

Solicitudes y Retiros del Mercado

Acetato de mafenide (Sulfamulone): Mylan Institutional, Inc.: Retirada del permiso de comercialización a Sulfamylon® (acetato de mafenida, USP) polvo para solución tópica al 5% FDA, 30 de noviembre de 2022	11
Anfepramona: la Agencia Europea del Medicamento confirma la retirada de fármacos para la obesidad Núria Usero Gómez	11
Atezolizumab (Tecentriq): retiro de su autorización para tratar el cáncer de vejiga Salud y Fármacos	12
Belantamab mafodotina: EE UU ordena retirar un innovador tratamiento contra el cáncer que España acaba de incorporar a la sanidad pública Oriol Güell	13
Etifoxina: su permanencia en el mercado no se justifica Rev Prescrire 2022; 31 (242): 277-278	15
Opinión de los editores de Prescrire: La etifoxina "tal vez no carece de eficacia": cuando las dudas benefician a las empresas y no a los pacientes Rev Prescrire 2022; 31 (242): 277	15
Folcodina. Alerta sanitaria: la EMA pide retirar del mercado varios medicamentos utilizados para la tos H de Miguel	16
Inhibidores de la PARP: se retira su indicación para el cáncer ovárico por aumentar el riesgo de muerte Salud y Fármacos	16
Inhibidores de PI3K; la FDA vigila dos oncológicos Salud y Fármacos	17
Makena: un grupo de expertos de la FDA recomienda revocar la aprobación de un controvertido fármaco para prevenir el parto prematuro Lovelace Berkeley	18
melfalán flufenamida: un fármaco aprobado contra el mieloma en el limbo tras una revisión negativa del comité asesor de la FDA	

Mike Bassett	19
Moxetumomab pasudotox (Lumoxiti): AstraZeneca no comercializará este producto en EE UU Salud y Fármacos	20
Asociación entre la característica quirál y la retirada de fármacos por motivos de seguridad: Un análisis comparativo Aydin V, Bahar A, Vizdiklar C, Akici A.	20

Solicitudes y Cambios al Etiquetado/Ficha Técnica

Veinte años de inmunomoduladores dirigidos y biológicos: modificaciones postcomercialización de las fichas técnicas de los medicamentos aprobados por la FDA. Berman J, Yavne Y, Edel Y, Elkayam O, Furer V, Shepshelovich D.	21
Donepezilo: prolongación del intervalo QT Rev Prescrire 2022; 31 (243): 301	21
La EMA confirma las medidas de precaución con los inhibidores de JAK Naiara Brocal	22

Reacciones Adversas

Para actualizar los datos de mortalidad en el ensayo FOURIER sobre los resultados cardiovasculares de evolocumab en pacientes con enfermedad cardiovascular: un reanálisis basado en la información que tienen las agencias reguladoras Erviti J, Wright J, Bassett K, et al	23
Úlceras cutáneas provocadas por medicamentos Rev Prescrire 2022; 31 (241): 244-245	23
AINE en niños: insuficiencia renal aguda Rev Prescrire 2022; 31 (243): 299	25
Denosumab; la FDA investiga el riesgo de hipocalcemia grave en pacientes en diálisis que reciben el medicamento para la osteoporosis Prolia FDA, 22 de noviembre de 2022	25
Desloratadina: convulsiones en niños Rev Prescrire 2022; 31 (242): 274	26
Dupilumab (Dupixent ▼): riesgo de reacciones adversas oculares y necesidad de tratamiento rápido MHRA, 29 de noviembre de 2022	26
Inhibidores de los puntos de control inmunitario: trastornos cardiovasculares Rev Prescrire 2022; 31 (240): 215	27
Latanoprost y otros “prost” en colirios: abortos espontáneos Rev Prescrire 2022; 31 (241): 247	28
Olmesartán: hepatitis autoinmune Rev Prescrire 2022; 31 (242): 275	28
Opioides: alteradores endocrinos Rev Prescrire 2022; 31 (243): 296-298	29
Osimertinib: un estudio de farmacovigilancia utilizando los datos del Sistema de Notificación de Eventos Adversos de la FDA (FAERS) para osimertinib. Yin Y, Shu Y, Zhu J. et al.	32
Sirólimus, everolimus: quistes ováricos Rev Prescrire 2022; 31 (241): 246	32
Reacciones de hipersensibilidad a quimioterapéuticos y biológicos Diana María Martínez-Castillo, Juan Camilo Ardila-Herrera et al.	33

Interacciones

- ¿La prescripción conjunta de antiinflamatorios no esteroideos y anticoagulantes orales aumenta el riesgo de hemorragia grave, ictus y embolia sistémica?
Leonie S. Penner, Sean P. Gavan, Darren M. Ashcroft, et al 33
- Notas de campo: positividad e implicación de los antihistamínicos en las muertes por sobredosis de drogas - 44 jurisdicciones, EE UU, 2019-2020
Amanda T. Dinwiddie, Lauren J. Tanz, Jessica Bitting 34
-

Precauciones

- Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1): datos de la FDA relacionan un fármaco para la diabetes con problemas de vesícula biliar
Zaina Hamza 35
- La exposición a antibióticos antes de los 2 años se asocia a un mayor riesgo de enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica- Según los investigadores, incluso la exposición durante el último trimestre del embarazo aumenta este riesgo
Ed Susman 36
- Asociación entre el consumo de antiepilépticos y la enfermedad de Parkinson en el Biobanco del Reino Unido.
Belete D, Jacobs BM, Simonet C, Bestwick JP, y cols. 37
- Antiepilépticos: asociación de la exposición prenatal a los anticonvulsivos con el riesgo de autismo y discapacidad intelectual.
Bjørk M, Zoega H, Leinonen MK, et al. 38
- Aspirina diaria en dosis bajas y riesgo de caídas graves y fracturas en personas mayores sanas. Un subestudio del ensayo clínico aleatorizado ASPREE
Anna L. Barker, Renata Morello, Le Thi Phuong Thao et al 39
- Estatinas: asociación del inicio del tratamiento con estatinas con la progresión de la diabetes. Un estudio retrospectivo de cohortes emparejadas
Ishak A. Mansi, Matthieu Chansard, Ildiko Lingvay et al 40
- Fluoroquinolonas: asociación del tratamiento con fluoroquinolonas a dosis más altas con acontecimientos adversos graves en adultos mayores con enfermedad renal crónica avanzada
Muanda FT, Sood MM, Weir MA, et al. 40
- Inhibidores de la bomba de protones: uso prolongado de inhibidores de la bomba de protones y riesgo de diabetes tipo 2: resultados de un gran estudio poblacional anidado de casos y controles
Stefano Ciardullo, Federico Rea, Laura Savaré et al 41
- Inhibidores de la bomba de protones; el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética se asocia a diferentes usos de inhibidores de la bomba de protones: un estudio de farmacovigilancia
Mengmeng Wang, Lingjian Zhang, Min Jia, et al 42
-

Otros Temas de Farmacovigilancia

- Reglamento europeo para implementar las actividades de farmacovigilancia
Rev Prescrire 2022; 31 (240): 223 42
- La FDA termina una guía sobre el formato y el contenido de la estrategia de evaluación y mitigación de riesgos (REMS)
Joanne S. Eglavitch 43
- ¿Cómo afectan las advertencias de seguridad de los medicamentos a la prescripción?
Barbara Mintzes, Ellen Reynolds, Priya Bahri et al 44
- Colombia. Revisión narrativa del caso de la vacuna contra el VPH en El Carmen de Bolívar, Colombia (2014-2021)
Baltar-Moreno, A., Puello-Sarabia, C., & Carrasco-Delgado, B. F. 44
- Colombia. Terapia biológica en artritis reumatoidea: una revisión de reacciones adversas
Victor Hugo Arturo Orozco 45

Chile. ISP implementa sistema de notificación de posibles reacciones adversas a medicamentos y vacunas para la ciudadanía y profesionales de la salud Instituto de Salud Pública, 7 noviembre, 2022	45
EE UU. Prevalencia y categorización de los problemas relacionados con los medicamentos en los servicios de urgencias Jordan D. Haag, Venkatesh R. Bellamkonda, Larshan Perinpam et al.	46
La FDA advierte a siete compañías por vender suplementos dietéticos que dicen tratar enfermedades cardiovasculares FDA, 17 de noviembre de 202	46
Uso perioperatorio de gabapentina y eventos adversos intrahospitalarios entre adultos mayores después de cirugía mayor Chan Mi Park, Sharon K. Inouye, Edward R. Marcantonio, et al.	47
EE.UU Tendencias de exposición al benzonatato y efectos adversos. (Benzonatate exposure trends and adverse events). Ivone Kim, Margie Goulding, Fang Tian el al.	48

Novedades sobre Vacunas y Tratamientos Covid

Vacunas anticovidicas de vector viral autorizadas en la UE: una revisión de sus efectos adversos

Rev Prescrire 2022; 31 (241): 241-243

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2023; 26 (1)

Tags: ARNm, Vaxzevria, trombosis, trombosis con trombocitopenia, embolia pulmonar, síndrome de fuga capilar, Guillain-Barré, problema cardiovascular, infarto de miocardio, trombocitopenia inmune, neuropatía desmilitinante

- Desde comienzos de 2021, decenas de miles de personas en todo el mundo han recibido alguna de las dos vacunas anticovidicas de vector viral que fueron autorizadas en la UE. Muchos estudios han analizado los efectos adversos de estas vacunas utilizando informes de farmacovigilancia o bases de datos de servicios médicos.
- Además de los síntomas de tipo gripal, las reacciones locales y las reacciones de hipersensibilidad, también emergieron algunas señales de efectos adversos más raros, incluyendo: trombosis en lugares inusuales, en ocasiones con trombocitopenia; hipertensión, infarto del miocardio, embolia pulmonar y síndrome de fuga capilar; y síndrome de Guillain-Barré.

Las primeras opciones para prevenir la covid-19 son las vacunas de ARN mensajero (ARNm); las segundas son las dos vacunas de vector viral: la *vacuna contra la covid-19 ChAdOx1-S* (Vaxzevria de AstraZeneca) y la *vacuna contra la covid-19 Ad26.COV2-S* (Jcovden de Janssen-Cilag) [1-3]. A comienzos de 2021, las autoridades de salud francesas recomendaron restringir el uso de estas vacunas de vector viral a las personas mayores de 55 años [4,5]. A finales de enero de 2022, estas vacunas casi no se usaban en Francia, ni en el esquema primario de vacunación ni como refuerzo en lugar de una vacuna de ARN mensajero [3,6,7].

A mediados de enero de 2022, en el mundo se habían administrado decenas de millones de dosis de estas vacunas de vector viral, incluyendo casi ocho millones de dosis de la *vacuna contra la covid-19 ChAdOx1-S* y más de un millón de la *vacuna contra la covid-19 Ad26.COV2-S* en Francia [8-14].

Varias agencias reguladoras de medicamentos de todo el mundo han estudiado los informes de farmacovigilancia que se presentaron después de la administración de estas vacunas de vector viral. Los datos epidemiológicos de las bases de datos de servicios médicos aportan más información sobre los efectos adversos de la vacunación. En este artículo, analizamos los efectos adversos conocidos de estas vacunas a finales de enero de 2022.

Efectos adversos descritos previamente: reacciones en el lugar de la inyección, síntomas de tipo gripal, reacciones de hipersensibilidad, etc. Los efectos adversos más frecuentes de las vacunas anticovidicas de vector viral son los mismos que tienen la mayoría de las vacunas inyectables. Consisten mayormente en síntomas de tipo gripal durante los días posteriores a la vacunación [1-3,6,13]. En los ensayos clínicos de la *vacuna contra la covid-19 ChAdOx1-S*, se informaron los siguientes: dolor en el lugar de la inyección (en el 58% de los

vacunados), cefalea (53%), fatiga (53%), mialgia (44%), malestar (44%), estado febril (33%), fiebre (8%), escalofríos (32%), artralgia (27%) y náuseas (22%) [1,2,5,10,11,13]. La incidencia de las reacciones en el lugar de la inyección después de la administración de la *vacuna contra la covid-19 Ad26.COV2-S* fue mayor en los vacunados menores de 60 años (alrededor del 60%) que en los mayores (35%) [15].

El resumen europeo de las características del producto (RCP) de la *vacuna contra la covid-19 ChAdOx1-S* menciona la linfadenopatía como un efecto adverso poco frecuente (es decir, que afecta aproximadamente a entre 1 por cada 1.000 y 1 por cada 100), mientras que el RCP de la *vacuna contra la covid-19 Ad26.COV2-S* la menciona como rara (es decir, que afecta a entre 1 por cada 10.000 y 1 por cada 1.000) [3,6].

En los ensayos clínicos, se informaron reacciones de hipersensibilidad como prurito, urticaria, angioedema y shock anafiláctico. Las dos vacunas contienen polisorbato como excipiente, que provoca reacciones de hipersensibilidad [1-3,6].

El RCP europeo de estas dos vacunas menciona la parestesia como un efecto adverso poco frecuente (ocurre en aproximadamente en entre 1 persona cada 1.000 y 1 cada 100) [3,6].

Trombosis en lugares inusuales, en ocasiones con trombocitopenia: muy raras, pero pueden ser mortales.

Desde marzo de 2021, se han informado casos muy raros — algunos mortales — de coágulos sanguíneos con la *vacuna contra la covid-19 ChAdOx1-S* y la *vacuna contra la covid-19 Ad26.COV2-S*. Los informes describen trombocitopenia trombótica inmune causada por la vacuna, trombosis cerebral venosa (incluyendo trombosis cerebral de los senos venosos) y trombosis de venas esplácnicas (es decir, en venas abdominales no renales) en mujeres menores de 55 años [8,9,13,16-19]. Ocurrieron entre 4 y 28 días después de la vacunación, sobre todo después de la primera inyección [3,6,14,17-20].

En ocasiones, estas trombosis se asocian a trastornos de la coagulación, como la coagulación intravascular diseminada (CID), en la que la trombosis generalizada provoca una disminución de los factores de coagulación que, a su vez, suele causar hemorragias generalizadas superficiales o profundas. Se ha propuesto que esta combinación de trombosis y niveles reducidos de plaquetas en la sangre se produce mediante un mecanismo inmunitario, similar al de la trombocitopenia inducida por heparina tipo 2 [16]. En algunos pacientes, se han detectado anticuerpos anti factor plaquetario PF4 [11,16]. Se cree que la intensa activación plaquetaria reduce los niveles de plaquetas, lo que, a su vez, aumenta el riesgo de hemorragias. Se ha sugerido que el vector viral podría estar implicado [1,2,11,13,16].

A mediados de 2021, un estudio con millones de vacunados en Inglaterra evaluó el riesgo de tromboembolismo y

trombocitopenia después de la primera dosis de la *vacuna contra la covid-19 ChAdOx1-S* (casi 20 millones de dosis administradas), usando los datos de los registros de muertes e ingresos hospitalarios. Se comparó el riesgo de trombosis para cada persona durante un período de control sin exposición —que como muy tarde terminó 29 días antes de la vacunación y se reanudó 29 días después— con el período de 28 días de exposición posteriores a la vacunación. Se documentó un aumento estadísticamente significativo de trombocitopenia y de tromboembolismo venoso o arterial con trombocitopenia entre los 8 y 14 días posteriores a la vacunación [20]. En comparación con el período previo a la vacunación, el riesgo de trombosis cerebral de los senos venosos pareció ser cuatro veces mayor entre los 8 y 14 días después de recibir una dosis de la *vacuna contra la covid-19 ChAdOx1-S* (razón de tasas de incidencia 4; intervalo de confianza de 95% [IC95] 2,2-7,7) [21].

A comienzos de 2022, se añadió la trombosis con trombocitopenia a los RCP europeos de ambas vacunas [6,14]. A finales de 2021, se habían informado otros tipos de tromboembolismos venosos y arteriales con estas dos vacunas, sobre todo embolias pulmonares, trombosis venosas profundas, ataques isquémicos y oclusiones de la vena central de la retina [10,17,18,22].

Trombocitopenia inmune. Ambas vacunas también acarrear el riesgo de padecer trombocitopenia inmune (que antes se llamaba púrpura trombocitopénica idiopática) [3,5,12,14,23]. Se caracteriza por un descenso súbito de los niveles de plaquetas sin descenso de otros glóbulos sanguíneos y sin trombosis; puede causar hemorragias en la piel, las membranas mucosas o los órganos [3,5,9,14,23,24]. A finales de 2021, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la EMA llegó a la conclusión de que ambas vacunas de vector viral conllevan un riesgo de trombocitopenia con una incidencia desconocida. A comienzos de 2022, se añadió la trombocitopenia inmune a los RCP europeos de ambas vacunas [3,6,20].

Según el estudio inglés mencionado anteriormente, parece haber un aumento del riesgo de trombocitopenia, sobre todo entre los 8 y 14 días y los 22 y 28 días después de haber recibido la *vacuna contra la covid-19 ChAdOx1-S* [21].

Hipertensión, infarto del miocardio, embolia pulmonar. A finales de diciembre de 2021, el informe francés más reciente sobre la *vacuna contra la covid-19 ChAdOx1-S* mencionaba varios efectos adversos confirmados: hipertensión, miocarditis y pericarditis [18]. El 19 de enero de 2022, la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos para el Cuidado de la Salud del Reino Unido (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency [MHRA]) estimó, por informes espontáneos, que ocurrieron cuatro casos de miocarditis o pericarditis por cada millón de dosis administradas de la *vacuna contra la covid-19 ChAdOx1-S* [25].

También se está monitoreando el riesgo de estos trastornos con la *vacuna contra la covid-19 Ad26.COV2-S*, pero hay menos datos disponibles [17].

Se han informado otros problemas cardiovasculares, como infarto del miocardio, arritmia cardíaca y trastornos de las arterias coronarias [17,18].

En enero de 2022, se publicaron los resultados de una serie de casos autocontrolados que utilizó los datos del Sistema Nacional francés de Datos de Salud (SNDS) de pacientes diagnosticados con embolia pulmonar (18.232 pacientes), infarto del miocardio (38.054 pacientes), ataque isquémico (27.626 pacientes) o ictus hemorrágico (10.040 pacientes), entre febrero de 2021 y julio de 2021. Todos los pacientes eran menores de 75 años, y todos padecieron uno de los trastornos de interés durante el período definido para el estudio [26]. 8.358 pacientes habían recibido al menos una inyección de la *vacuna contra la covid-19 ChAdOx1-S*, y 593 pacientes al menos una inyección de la *vacuna contra la covid-19 Ad26.COV2-S*. Cada paciente que había padecido un evento cardiovascular actuó como su propio control.

El período de exposición se definió como cada una de las tres semanas posteriores a la primera dosis y, cuando se consideró apropiado, de la segunda y tercera dosis de las diferentes vacunas.

En comparación con los períodos de control, se identificó un aumento estadísticamente significativo de la incidencia de infarto del miocardio y embolia pulmonar durante la segunda semana después de la primera inyección de la *vacuna contra la covid-19 ChAdOx1-S*, con una incidencia relativa de aproximadamente 1,3 (IC95 1,0-2,4). Con la *vacuna contra la covid-19 Ad26.COV2-S* hubo un aumento estadísticamente significativo de la incidencia de infarto del miocardio en comparación con los períodos de control durante la primera y la segunda semana después de la primera inyección (incidencia relativa 1,6 [IC95 1,0-2,4] y 1,8 [IC95 1,2-2,6], respectivamente) [26].

Síndrome de fuga capilar. El síndrome de fuga capilar es un trastorno vascular raro que se caracteriza por hipotensión grave, hipoalbuminemia y hemoconcentración. El plasma y las proteínas se fugan al espacio intersticial por la rotura del endotelio capilar [27]. A comienzos de 2022, se han informado 17 casos en el Reino Unido, incluyendo dos pacientes que habían padecido este trastorno en el pasado [14]. La EMA consideró que ambas vacunas de vector viral causan casos muy raros de síndrome de fuga capilar [5,19]. Este efecto adverso se menciona en el RCP de EE UU de la *vacuna contra la covid-19 Ad26.COV2-S* [28].

Neuropatía desmielinizante: en especial polirradiculoneuropatía, incluyendo síndrome de Guillain-Barré. En teoría, todas las vacunas pueden causar trastornos autoinmunes del sistema nervioso, como sucede con las infecciones virales, bacterianas y parasitarias [29,30]. Durante los ensayos clínicos, se informaron casos muy raros de neuropatía desmielinizante aguda, y no se ha podido descartar que exista un vínculo causal con la respuesta inmune provocada por la administración de una vacuna anticovidica de vector viral [1,2,29]. A finales de diciembre de 2021, se informaron en Francia aproximadamente 70 casos de polirradiculoneuropatía no especificada asociada a las vacunas anticovidicas de vector viral [18,31]. En el Reino Unido, Canadá y Australia se informaron varios cientos de casos de síndrome de Guillain-Barré durante el mes posterior a la primera inyección de la *vacuna contra la covid-19 ChAdOx1-S* [8,9,19]. El RCP de EE UU de la *vacuna contra la covid-19 Ad26.COV2-S* lo menciona como un

acontecimiento “muy raro” que afecta a 1 de cada 10.000 vacunados [3,5,14].

En abril de 2022, se publicaron los resultados de un estudio de cohorte grande que se basó en datos de salud de EE UU y cubrió en total a más de 15 millones de dosis de las vacunas anticovidicas: aproximadamente 14,5 millones de dosis de vacunas de ARNm y casi 500.000 dosis de la *vacuna contra la covid-19 Ad26.COV2-S*. En las tres semanas posteriores a la administración de 1 de las 483.053 dosis de la *vacuna contra la covid-19 Ad26.COV2-S*, ocurrieron 8 casos de síndrome de Guillain-Barré (16,6 casos por cada millón de dosis), frente a 9 casos con las 14.637.020 dosis de vacunas de ARNm (0,6 por cada millón de dosis), una incidencia en años-persona de 28,8 con la *vacuna contra la covid-19 Ad26.COV2-S* y de 1,1 con las vacunas de ARNm. Después de ajustar por varios posibles factores de confusión, la incidencia del síndrome de Guillain-Barré durante los 21 días posteriores a la administración de la *vacuna contra la covid-19 Ad26.COV2-S* fue aproximadamente 29 veces mayor que en la población de control durante un período que no estuvo afectado por epidemias de covid-19 (resultados estadísticamente significativos) [32].

A comienzos de marzo de 2022, se habían informado 91 casos de parálisis facial en Francia: 63 fueron graves. Por lo general, se resolvieron en pocas semanas. El RCP europeo de la *vacuna contra la covid-19 ChAdOx1-S* menciona la parálisis facial como un efecto adverso raro [6,14,18].

A mediados de enero de 2022, el PRAC llegó a la conclusión de que estas dos vacunas pueden provocar mielitis transversa, un trastorno inflamatorio grave de la médula espinal. En Francia, a finales de diciembre de 2021, se habían informado nueve casos de mielitis transversa con la *vacuna contra la covid-19 ChAdOx1-S* y un caso con la *vacuna contra la covid-19 Ad26.COV2-S*. En el Reino Unido, a comienzos de febrero de 2022 se habían informado 116 casos con la *vacuna contra la covid-19 ChAdOx1-S* [8,14,18,20,31,33].

Vasculitis cutánea. En Francia, se han informado alrededor de 100 casos de vasculitis cutánea (35 fueron graves) con la *vacuna contra la covid-19 ChAdOx1-S* y tres casos graves con la *vacuna contra la covid-19 Ad26.COV2-S* [16,17,29]. A comienzos de diciembre de 2021, el PRAC llegó a la conclusión de que la vasculitis de vasos pequeños es un efecto adverso de la *vacuna contra la covid-19 Ad26.COV2-S* [20,34].

Trastornos auditivos. Se han informado casos de hipoacusia unilateral (que en ocasiones comenzó repentinamente), pérdida de la audición y acúfenos con ambas vacunas, incluyendo algunos casos que se consideraron graves. Los acúfenos se mencionan como un efecto adverso en los RCP de ambas vacunas de vector viral: se consideran raros con la *vacuna contra la covid-19 Ad26.COV2-S* y poco frecuentes con la *vacuna contra la covid-19 ChAdOx1-S* [3,6]. La hipoacusia y la pérdida de la audición son algunas de las señales de seguridad que están siendo monitoreadas por los centros de farmacovigilancia franceses [14,17,18].

El monitoreo continua. Dado que tantas personas han recibido vacunas anticovidicas de vector viral, se han generado muchos informes sobre efectos adversos y nuevas señales de seguridad.

Como resultado, estas vacunas continúan siendo monitoreadas. El objetivo es determinar qué señales de seguridad están relacionadas de manera causal con estas vacunas y cuáles son solo coincidencia. Las señales que generan más preocupación incluyen la muerte súbita inexplicada, los trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, la reactivación del virus del herpes, del herpes zóster y el Epstein-Barr, y los trastornos inflamatorios como la polimialgia reumática [1,14,18]. Desde 2021, se han añadido varios trastornos al perfil de efectos adversos de las vacunas de vector viral: la mayoría son poco frecuentes, sobre todo los trastornos cardiovasculares y los trastornos desmielinizantes periféricos.

Revisión bibliográfica y metodología

Nuestra revisión bibliográfica se basó en un escrutinio prospectivo continuo en la biblioteca de Prescrire de los contenidos de las publicaciones internacionales más importantes y de los boletines que son miembros de la Sociedad Internacional de Boletines de Medicamentos (ISDB). También hicimos una consulta sistemática en los libros de farmacología clínica Martindale: Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica. Además, investigamos en las bases de datos Embase (1996-semana 17 de 2022) y Medline (1946- 29 de abril de 2022), la Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas (CDSR), el Registro Central Cochrane de Ensayos Clínicos Controlados (CENTRAL 2022, número 4) y los sitios de internet de la Agencia francesa de Productos para la Salud (ANSM), el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de EE UU, el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC), la Red Europea de Centros de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia (ENCePP), la EMA, la FDA, la OMS, Health Canada, y la Administración de Bienes Terapéuticos de Australia (Australian Therapeutic Goods Administration [TGA]), hasta el 2 de mayo de 2022. Esta revisión bibliográfica se preparó utilizando la metodología estándar de Prescrire, que incluye la verificación de la elección de los documentos y su análisis, revisión externa y varios controles de calidad.

Referencias

1. Prescrire Editorial Staff “Viral vector covid-19 vaccine ChAdOx1-S (Vaxzevria®) and covid-19. Efficacy in the short-term, but a risk of rare, sometimes fatal, thrombosis” *Prescrire Int* 2021; **30** (229): 201-203.
2. Prescrire Editorial Staff “Viral vector covid-19 vaccine Ad26.COV2.S (Covid-19 vaccine Janssen®) and covid-19” *Prescrire Int* 2021; **30** (229): 203.
3. EMA “SPC-Jcovden” 28 April 2022.
4. “Covid-19: la HAS recommande d'utiliser le vaccin d'AstraZeneca chez les 55 ans et plus” 19 March 2021: 3 pages.
5. “Covid-19: la HAS précise ses recommandations sur l'utilisation du vaccin Janssen chez les moins de 55 ans” 9 July 2021: 3 pages.
6. European Commission “SPC-Vaxzevria” 8 August 2022.
7. “Avis n° 2022.0004/AC/SESPEV du 13 janvier 2022 du collège de la Haute autorité de santé relatif à la place du vaccin Janssen en seconde dose et en dose de rappel dans la stratégie de vaccination contre la Covid-19” 14 January 2022: 20 pages.
8. MHRA “Coronavirus vaccine – summary of Yellow Card reporting” 9/12/2020 to 9/2/2022: 32 pages.
9. TGA “Covid-19 vaccine weekly safety report – 27-01-2022” 27 January 2022: 14 pages.
10. EMA “Covid-19 vaccine safety update” 13 April 2022: 7 pages.
11. ANSM “Suivi des cas d'effets indésirables des vaccins covid-19. Données du 31/12/2021 au 13/01/2022” 21 January 2022: 22 pages.
12. ANSM “Suivi des cas d'effets indésirables des vaccins covid-19. Données du 14/01/2022 au 27/01/2022” 4 February 2022: 23 pages.

13. CRPV d'Amiens, CRPV de Rouen "Enquête de pharmacovigilance du vaccin Vaxzevria. Focus n° 1: situations spécifiques du 24 septembre 2021 au 21 octobre 2021" 4 November 2021: 7 pages.
14. ANSM "Suivi des cas d'effets indésirables des vaccins covid-19. Données du 25 février 2022 au 10 mars 2022" 18 March 2022: 22 pages.
15. CDC "The Janssen Covid-19 Vaccine's local reactions, systemic reactions, adverse events, and serious adverse events" August 2021. www.cdc.gov accessed 21 January 2022: 3 pages.
16. Prescrire Rédaction "Dans l'actualité - Vaccin covid-19 ChAdOx1-S (Vaxzevria®) de la firme AstraZeneca: un point sur les thromboses veineuses, mi-avril 2021" 16 April 2021.
17. CRPV de Grenoble, CRPV de Lyon "Enquête de pharmacovigilance du vaccin Covid-19 Janssen. Rapport n° 5: période du 27 août 2021 au 23 septembre 2021" 8 October 2021: 34 pages.
18. CRPV d'Amiens, CRPV de Rouen "Enquête de pharmacovigilance du vaccin Vaxzevria. Rapport n° 17: période du 24 septembre 2021 au 30 décembre 2021" 4 February 2022: 27 pages.
19. Santé Canada "Effets secondaires signalés après la vaccination contre la Covid-19 au Canada" 21 January 2022: 19 pages.
20. EMA "Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 10-13 January 2022" 14 January 2022: 5 pages.
21. Hippisley-Cox J et al. "Risk of thrombocytopenia and thromboembolism after covid-19 vaccination and SARS-CoV-2 positive testing: self-controlled case series study" *BMJ* 2021; **374**: n1931, 11 pages + appendix: 38 pages.
22. ANSM "Synthèses du Comité scientifique temporaire. - Séance du jeudi 29 avril 2021. Vaccins Covid et thromboses rares atypiques" published online at www.ansm.sante.fr 9 June 2021: 3 pages.
23. Prescrire Editorial Staff "Romiplostim - Nplate® and chronic immune thrombocytopenia from one year of age" *Prescrire Int* 2021; **30** (222): 13.
24. CDC "Use of COVID-19 vaccines after reports of adverse events among adult recipients of Janssen (Johnson&Johnson) and mRNA COVID-19 vaccines (Pfizer-BioNTech and Moderna): update from the Advisory Committee on Immunization Practices United States, July 2021" *MMWR* 2021; **70** (32): 1094-1099.
25. MHRA "Coronavirus vaccine Weekly summary of Yellow Card reporting" 27 January 2022: 32 pages.
26. Botton J et al. "Évaluation du risque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et d'embolie pulmonaire suite aux différents vaccins anti COVID-19 chez les adultes de moins de 75 ans en France" 18 January 2022. www.epi-phare.fr accessed 1 February 2022: 14 pages.
27. Prescrire Rédaction "Gemcitabine et syndromes de fuite capillaire" *Rev Prescrire* 2016; **36** (398): 911.
28. US FDA "Fact Sheet-Janssen COVID-19 Vaccine (vaccination providers). Emergency use authorization (EUA) of the Janssen COVID-19 Vaccine to prevent coronavirus disease 2019 (COVID-19)" 31 January 2022: 33 pages.
29. EU "European Union Risk Management Plan (EU RMP) for Vaxzevria ChAdOx1-S [Recombinant] - AstraZeneca (25 June 2021)": 128 pages.
30. Prescrire Rédaction "Maladies auto-immunes d'origine médicamenteuse" *Rev Prescrire* 2017; **37** (403): 346-353.
31. CRPV de Grenoble, CRPV de Lyon "Enquête de pharmacovigilance du vaccin Covid-19 Janssen. Rapport n° 6: période du 24 septembre 2021 au 30 décembre 2021" 4 February 2022: 40 pages.
32. Kayla EH et al. "Incidence of Guillain-Barré syndrome after COVID-19 vaccination in the Vaccine Safety Datalink" *JAMA* 2022; **5** (4): 13 pages.
33. EMA "COVID-19 vaccine safety update" 20 January 2022: 10 pages.
34. EMA "Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 7-10 March 2022" 11 March 2022: 7 pages.

Informes de desenlaces mortales por las vacunas anticovidicas

Rev Prescrire 2022; 31 (243): 306-307

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2023; 26 (1)

Tags: ARNm, pandemia, vacunas covid, miocarditis, seguridad de las vacunas, determinar causalidad, EudraVigilance, balance riesgo-beneficio de las vacunas, mortalidad por vacunas

- Las cifras de los efectos adversos atribuidos a la covid-19 y asociados a desenlaces mortales son datos sin elaborar que requieren análisis.

EudraVigilance, la base de datos europea de farmacovigilancia, contiene informes de efectos adversos que los pacientes o los profesionales de la salud sospechan que han sido causados por uno o varios medicamentos, al menos dentro del Espacio Económico Europeo, que comprende la Unión Europea, Noruega, Islandia y Liechtenstein. Los informes se recogen, analizan y clasifican usando el Diccionario Médico para Actividades Reguladoras (Medical Dictionary for Regulatory Activities o MedDRA) y, después, los centros de farmacovigilancia de las empresas farmacéuticas los registran en esta base de datos centralizada [1,2]. Desde 2012, el público puede acceder a algunos datos de EudraVigilance mediante una interfaz llamada ADR reports (www.adrreports.eu).

De 43.000 a 49.000 efectos adversos asociados a desenlaces mortales entre 2020 y mediados de abril de 2022.

EudraVigilance no provee el número total de muertes atribuidas a las vacunas anticovidicas (o a cualquier otro medicamento).

Sin embargo, EudraVigilance sí informa el número de veces que un efecto adverso se asoció a un desenlace clínico mortal.

Para mediados de abril de 2022, EudraVigilance contenía entre 43.000 y un poco más de 49.000 informes de efectos adversos con un desenlace mortal vinculados a una vacuna anticovidica [3]. Nótese que estos son números de efectos adversos con desenlaces mortales, no el número de pacientes que murieron a causa de los efectos adversos [3,4]. El número de muertes puede ser menor, dado que los pacientes que sufren un desenlace mortal con frecuencia padecen varios efectos adversos diferentes [4].

Según la EMA, a comienzos de abril de 2022 los efectos adversos de las vacunas anticovidicas asociados a un desenlace mortal que se habían informado fueron 10.451; en 8.631 casos, la vacuna implicada era una vacuna de ARNm [5].

Hay que poner estos datos en perspectiva: ¿Por qué y cómo?

El número de pacientes que mueren a causa de los efectos adversos de las vacunas anticovidicas de ARNm tiene mucha importancia al establecer su balance riesgo-beneficio. Y estas muertes se deben sopesar con el número de muertes que las vacunas previenen.

Los ensayos clínicos comparativos de estas vacunas aportaron poca información sobre la mortalidad asociada a ellas porque ocurrieron muy pocas muertes, sin una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos que recibieron las vacunas y los grupos placebo [6].

Los datos epidemiológicos que se obtuvieron tras administrar las vacunas a grandes poblaciones demostraron que redujeron el número de muertes por covid-19 y que una proporción mucho mayor de pacientes hospitalizados con covid-19 grave no habían sido vacunados, en comparación con la población general. Por ejemplo, según los datos de EE UU, durante el pico de contagios de agosto de 2021 y enero de 2022, las personas que no habían sido vacunadas tenían un riesgo de 10 a 15 veces mayor de morir a causa de la covid-19 que las que habían sido vacunadas [7]. Además, durante abril de 2022, una persona de más de 50 años tenía un riesgo 42 veces mayor de morir por la covid-19 si no se había vacunado que si había recibido al menos dos refuerzos, y un riesgo 4 veces mayor de morir por la covid-19 si recibía un solo refuerzo en lugar de dos.

La eficacia de estas vacunas para reducir la mortalidad por todas las causas reviste interés, pero no aplica necesariamente a cada paciente en cualquier situación.

Analizar los efectos adversos uno a uno. Es útil saber si un trastorno específico atribuido a una vacuna aumenta la mortalidad en un subgrupo o en subgrupos de pacientes en particular. Por ejemplo, era importante determinar si las vacunas anticovid-19 aumentaban la incidencia de miocarditis mortales en comparación con los hombres no vacunados del mismo grupo etario. Los datos epidemiológicos han demostrado que en 2020 y 2021, durante la pandemia, la mortalidad asociada a la miocarditis causada por las vacunas fue menor que la asociada a la covid-19, incluso en los hombres jóvenes (el grupo con la mayor incidencia de miocarditis causada por las vacunas anticovid-19) [8].

También en este caso, si bien los informes sobre los efectos adversos tienen un valor cualitativo enorme, no aportan el tipo de evidencia de alto nivel que se necesita para cuantificar, aunque sea de manera aproximada, el impacto de un efecto adverso sobre la mortalidad.

EudraVigilance no provee acceso a los datos agregados que se podrían usar para determinar qué efectos adversos en general se consideraron responsables de las muertes que ocurrieron, aunque en el diccionario de la base de datos se provee acceso al número de desenlaces mortales de cada efecto adverso [2,4,9,10].

Distinción entre los eventos coincidentes y los que están relacionados causalmente haciendo análisis clínicos de los informes de casos. Aunque algunas notificaciones de casos son más detalladas que otras, dependiendo de quién las elabora, a menudo incluyen información útil para interpretar la participación del medicamento. Los datos de EudraVigilance que están disponibles al público no incluyen a las notificaciones detalladas de los casos [11]. Se proveen datos sobre la edad y el sexo del paciente, y sobre los medicamentos concomitantes y las enfermedades concurrentes, pero no sobre el intervalo entre la vacunación y la aparición o exacerbación de los efectos adversos

[10]. Por lo general, el análisis de los efectos adversos requiere datos temporales (el intervalo entre la administración de la vacuna y la aparición del efecto sospechoso, cómo ese efecto evolucionó con el tiempo, las consecuencias de otra administración) y también datos clínicos que tomen en cuenta las características clínicas y bioquímicas del trastorno que se sospecha que fue causado por el medicamento, otras causas potenciales y los factores de riesgo del paciente. Los datos disponibles incluyen el número de pacientes, el número de efectos adversos, el número de cada tipo de desenlace y también los detalles sobre el tipo de efectos adversos, la edad y el sexo del paciente, el área geográfica, etc. [2,3].

Las agencias reguladoras de todo el mundo que tienen acceso a los informes detallados de los casos, como la Agencia Francesa de Productos para la Salud (ANSM), han estado analizando las señales de seguridad y han publicado sus conclusiones regularmente. *Prescrire* ha monitoreado sus análisis y ha mantenido a sus lectores actualizados con los datos que son útiles para la práctica clínica.

El número de desenlaces mortales asociados a los efectos adversos atribuidos a las vacunas anticovid-19 no toma en cuenta otra información provista por los profesionales de la salud en los formularios para notificación de casos, como el intervalo hasta la aparición de los efectos y otras causas de las muertes, etc. [3].

Estudios epidemiológicos que usan bases de datos de servicios médicos. Desde que se empezaron a usar las vacunas de ARNm, muchos grupos han publicado los resultados de estudios epidemiológicos que toman información de las bases de datos de servicios médicos. Estos estudios han investigado algunos efectos adversos graves, pero no encontraron ejemplos de efectos adversos específicos para los que la tasa de mortalidad fuera más alta entre los vacunados durante la pandemia que entre los no vacunados de la población general.

En la práctica, las vacunas anticovid-19 de ARNm son medicamentos nuevos, administrados a escala masiva. Esta situación no tiene precedente. Como resultado, muchos equipos de todo el mundo han estado monitoreando la administración de estas vacunas para estudiar sus efectos y recopilar informes sobre sus efectos adversos. Los equipos que trabajan para las agencias reguladoras de medicamentos, los especialistas en farmacovigilancia, los especialistas en estadística y los grupos de activistas han analizado grandes cantidades de informes de efectos adversos y datos epidemiológicos, lo que es un aporte al conocimiento que tenemos sobre los efectos de estas vacunas y clarifica su balance riesgo-beneficio.

Para mediados de 2022, después de analizar los datos de los informes de los efectos adversos y los estudios epidemiológicos, no han surgido efectos adversos graves o mortales que alteren el balance riesgo-beneficio de estas vacunas y lo vuelvan desfavorable mientras la covid-19 sigue siendo prevalente y, en algunos casos, grave o incluso mortal, ya sea por sus efectos directos o indirectos debido a su impacto negativo sobre los sistemas de salud o el tratamiento de pacientes con otras enfermedades graves [12].

Selected references from Prescrire's literature search

1. Prescrire Editorial Staff "European pharmacovigilance: increasingly outsourced to drug companies" *Prescrire Int* 2014; 23 (155): 302-307.
2. EMA-EudraVigilance "Viewing a web report". www.adrreports.eu accessed 28 April 2022: 2 pages.
3. EMA-EudraVigilance "Suspected adverse drug reaction reports for substances tozinameran + COVID-19 Vaccine Janssen (Ad26.COVS.2.S) + COVID-19 Vaccine AstraZeneca (ChAdOx1 nCoV-19) + COVID-19 MRNA Vaccine Moderna (CX-024414)" updated April 2022. www.adrreports.eu accessed 11 April 2022.
4. EMA "COVID-19 important messages". www.adrreports.eu accessed 12 April 2022: 1 page.
5. EMA "COVID-19 vaccines safety update" 13 April 2022: 7 pages.
6. Prescrire Editorial Staff "Tozinameran (Comirnaty®), covid-19 vaccine mRNA-1273 (covid-19 vaccine Moderna®) and the covid-19 pandemic. Marked reduction in the risk of developing covid-19, and no worrying safety signals" *Prescrire Int* 2021; 30 (227): 145-147.
7. Centers for Diseases Control "Rates of COVID-19 cases and deaths by vaccination status". covid.cdc.gov: accessed 2 July 2022.
8. Prescrire Rédaction "Myocardites liées aux vaccins covid-19 à ARN messenger" *Rev Prescrire* 2022; 42 (459): 22-25.
9. EMA "Understanding a web report". www.adrreports.eu accessed 28 April 2022: 1 page.
10. EMA "EudraVigilance – Base de données européenne des effets indésirables suspectés des médicaments: manuel de l'utilisateur pour l'accès en ligne par le portail adrreports.eu". www.adrreports.eu accessed 28 April 2022: 24 pages.
11. EMA "Data source". www.adrreports.eu accessed 28 April 2022: 1 page.
12. Prescrire Editorial Staff "Covid-19: delays in other types of health care" *Prescrire Int* 2022; 31 (239): 171.

Daños graves de las vacunas covid-19: una revisión sistemática (*Serious harms of the COVID-19 vaccines: a systematic review*)

Peter C Gøtzsche, Maryanne Demasi

medRxiv 2022.12.06.22283145; doi: <https://doi.org/10.1101/2022.12.06.22283145><https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.12.06.22283145v1> (no revisado por pares, de libre acceso en inglés)Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2023; 26 (1)**Tags:** trombosis venosa, pandemia, trombocitopenia, miocarditis, parálisis de Bell, síndrome de Guillain-Barré, trastorno miasténico, ictus**Introducción:** Los informes sobre los ensayos que se han publicado han infravalorado los daños graves de las vacunas covid-19.**Métodos:** Revisión sistemática de artículos que informan sobre eventos adversos graves asociados a una vacuna covid-19.**Resultados:** Se incluyeron 18 revisiones sistemáticas, 14 ensayos aleatorizados y otros 34 estudios con un grupo control. La mayoría de los estudios eran de baja calidad. El más fiable es una revisión sistemática de los datos de dos ensayos aleatorios pivotales (se utilizaron para solicitar el permiso de comercialización) de las vacunas de ARNm. Este estudio encontró más eventos adversos graves de especial interés con las vacunas que con placebo, la diferencia fue significativa, y el exceso de riesgo medido como el riesgo de hospitalización fue considerablemente mayor que el beneficio.

Las vacunas con vectores de adenovirus aumentaron el riesgo de trombosis venosa y trombocitopenia, y las vacunas basadas en

ARNm aumentaron el riesgo de miocarditis, con una mortalidad de aproximadamente 1-2 por cada 200 casos.

También se han encontrado pruebas de daños neurológicos graves, como parálisis de Bell, síndrome de Guillain-Barré, trastorno miasténico e ictus, que probablemente se deban a una reacción autoinmune, como se ha sugerido también para las vacunas contra el VPH. En los ensayos aleatorizados se notificaron muy pocos casos de reacciones adversas graves, es decir, los que impiden las actividades cotidianas. Estos daños fueron muy frecuentes en los estudios de dosis de refuerzo tras una vacunación completa y en un estudio de vacunación de personas previamente infectadas.

Discusión: En las revistas médicas de alto impacto se ha ignorado o minimizado los daños graves y severos de las vacunas covid-19, y a veces los patrocinadores del estudio los han excluidos deliberadamente. Esto hay que estudiarlo mejor. Las autoridades han recomendado que prácticamente todo el mundo se vacune y reciba dosis de refuerzo. No tienen en cuenta que el balance entre beneficios y daños es negativo para los grupos de bajo riesgo, como los niños y las personas que ya han adquirido inmunidad natural.**"Estamos jugando con fuego", dice el médico que analiza los daños de la vacuna contra el covid**

("We're playing with fire" says doctor analysing covid vaccine harms)

Maryanne Demasi, 15 de enero de 2023

<https://maryannedemasi.substack.com/p/were-playing-with-fire-says-doctor>Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2023; 26 (1)**Tags:** ARNm, pandemia, Omicron, respuesta a las vacunas, balance riesgo-beneficio de las vacunas covid, efectos adversos de las vacunas, infarto agudo de miocardio, coagulación intravascular diseminada, trombocitopenia inmunitaria, embolia pulmonar, FDA

Joe Fraiman, médico de urgencias que reside en Luisiana y autor principal de un importante estudio que volvió a analizar los datos originales de los ensayos de la vacuna con ARNm, ha solicitado que se suspendan las vacunas.

Fraiman hizo el anuncio en un vídeo en línea que corrió como la pólvora por las redes sociales. Hace poco hablé con él para saber qué era lo que más le preocupaba de las vacunas.

"Desde que surgió la variable Omicron, los beneficios de la vacuna se han reducido mucho. En un año, sólo he ingresado a una persona con covid-19 en el hospital y mis colegas han tenido

experiencias similares", dijo Fraiman. "Por lo que, si estamos administrando la vacuna para evitar hospitalizaciones y muertes, el impacto de las vacunas es bastante insignificante".

Fraiman se une a un número creciente de médicos e investigadores que cuestionan si los beneficios de las vacunas compensan los daños.

El año pasado, Fraiman y sus colegas publicaron su análisis en la revista *Vaccine*, y descubrieron que la tasa de efectos adversos graves asociados a las vacunas de ARNm era de 1 por cada 800, muy superior a la tasa de efectos adversos observada con las vacunas tradicionales, de 1 a 2 por cada millón.

"Creo que las vacunas covídicas deberían retirarse del mercado", afirma Fraiman. "No creo que sea prudente seguir administrándolas a la gente, hasta que tengamos pruebas de que aportan un beneficio neto. Y si sólo hay un beneficio neto en un determinado grupo, entonces sólo deberíamos administrársela a las personas de ese grupo", añadió.

Errores de la FDA

Poco después de que se publicara el análisis de Fraiman en septiembre de 2022, hablé con él sobre una investigación que yo estaba haciendo sobre el programa de vigilancia poscomercialización de la FDA que patrocinaba el BMJ.

Le dije que la FDA había detectado un posible aumento de cuatro tipos de efectos adversos graves en personas mayores que habían recibido la vacuna de ARNm de Pfizer, pero que los hallazgos no se habían anunciado al público.

(Los cuatro acontecimientos adversos graves eran infarto agudo de miocardio, coagulación intravascular diseminada, trombocitopenia inmunitaria y embolia pulmonar).

Fraiman se mostró incrédulo ante el hecho de que la FDA hubiera estado ignorando esas señales de seguridad y no hubiera alertado a los médicos o al público sobre los daños potenciales de las vacunas.

"Deben tener en cuenta el derecho de las personas a otorgar el consentimiento informado. Como médicos, cuando recomendamos terapias médicas, tenemos que explicar al paciente todos los riesgos y beneficios. Esto no está ocurriendo", dijo Fraiman en aquel momento.

Desde entonces, la FDA ha publicado su análisis en la revista *Vaccine* y -de los cuatro acontecimientos adversos graves que había detectado inicialmente- sólo la embolia pulmonar (coágulos de sangre en los pulmones) seguía alcanzando el umbral estadístico de señal de la agencia (cociente de tasas = 1,54)

"¡Eso representa un aumento del 54% en la incidencia de embolia pulmonar!", comentó Fraiman. "¿Por qué no hemos oído nada de esto en las noticias? Si, un año, la vacuna de la gripe causara un aumento del 54% en los casos de embolia pulmonar, lo dirían todos los titulares de noticias del mundo."

La FDA todavía no ha emitido ningún comunicado de prensa, ni ha dicho nada a los médicos, ni ha modificado la etiqueta del producto o los formularios de consentimiento.

Fraiman afirma que la agencia tiene demasiados conflictos: la FDA aprueba las vacunas y, por tanto, no debería encargarse de vigilar su seguridad.

"Es una locura", dice Fraiman. "Que las mismas personas que aprueban las vacunas se encarguen también de monitorear la seguridad de la vacuna que aprobaron es un gran conflicto de interés. Imagínese tener que informar al público sobre una señal de seguridad grave cuando su jefe aprobó y recomendó las vacunas".

Y añadió: "La seguridad del público depende de que los funcionarios de la FDA se autoinculpen. Hay que arreglar el sistema. Necesitamos tener una agencia separada que se encargue de la vigilancia. Me parece muy problemático".

Exceso de muertes

Fraiman también ha estado monitoreando los datos sobre el exceso de muertes (es decir, mide cuántas muertes más se han producido de lo que cabría esperar) y dice estar seriamente preocupado.

"No veo un gran esfuerzo por parte de los gobiernos para intentar averiguar por qué se está produciendo un exceso de mortalidad en muchos países", afirma Fraiman.

"Estamos dando dosis de refuerzo a millones de personas y tenemos un exceso de mortalidad inexplicable. Eso no significa que se deba a las vacunas, sólo significa que es plausible. Y mientras exista esa posibilidad, deberíamos detener las vacunas e intentar averiguar la causa. Es irresponsable no investigar", añadió.

En el Reino Unido, por ejemplo, la BBC informó que el exceso de muertes está en su peor momento de los últimos 50 años. Desde la llegada del covid, se ha producido un exceso de algo más de 30.000 muertes relacionadas con enfermedades cardíacas, pero ningún estudio ha señalado que se deban a las vacunas contra el covid.

Fraiman señala un estudio alemán de autopsias que relacionaba la muerte súbita cardíaca con las vacunas, y datos recientes de los CDC que detectaban una posible relación entre el refuerzo bivalente de Pfizer y el ictus en personas de 65 años o más.

"Cada vez es más difícil ignorarlo. Nuestro estudio aporta pruebas de que las vacunas de ARNm causan efectos adversos graves, a partir de estudios de autopsias hemos obtenido pruebas de que están causando muerte súbita cardíaca y ahora tenemos datos de vigilancia que muestran que aumentan el riesgo de embolia pulmonar en un 54%", dijo Fraiman.

"Ya no me siento cómodo recomendando las vacunas a nadie. Ya no recomendaría esta vacuna a mis hijos ni a nadie de mi familia, ni siquiera el refuerzo para los ancianos. Creo que estamos jugando con fuego, y no entendemos lo que estamos haciendo... hay demasiada incertidumbre", añadió.

Vigilancia de la seguridad de la vacuna covid-19 en personas de 65 años y mayores
(*Surveillance of COVID-19 vaccine safety among elderly persons aged 65 years and older*)

Wong HL, Tworkoski E, Ke Zhou C, Hu M et al. (funcionarios de la FDA)
Vaccine, 2023 Jan 9;41(2):532-539. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.11.069. (de libre acceso en inglés)
Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (1)*

Tags: infarto agudo de miocardio, coagulación intravascular diseminada, trombocitopenia inmunitaria, embolia pulmonar, ARNm, FDA

Resumen

Antecedentes. La monitorización de los datos de seguridad tras la vacunación con covid-19 es fundamental para establecer la seguridad de la vacuna, especialmente cuando se utiliza en poblaciones clave como las personas de 65 años y mayores que pueden beneficiarse enormemente de la vacunación. Presentamos los nuevos hallazgos de un sistema de alerta temprana, representativo a nivel nacional, para ampliar la base de conocimientos sobre su seguridad; fomentar la confianza pública y promover que la toma de decisiones por parte de los organismos gubernamentales, los profesionales de la salud, las partes interesadas y el público tengan en cuenta esta información sobre su seguridad.

Métodos. Utilizando los datos de los Centros de Servicios de Medicare y Medicaid (CMS) de EE UU, que cubren a 30,712,101 personas mayores, evaluamos 14 resultados de interés en las personas que habían sido vacunadas contra la covid-19. Los datos de los CMS, correspondientes al periodo entre el 11 de diciembre de 2020 y el 15 de enero de 2022, incluyeron a 17.411.342 vacunados contra la covid-19 que recibieron un total de 34.639.937 dosis. Realizamos pruebas secuenciales semanales y generamos cocientes de tasas

(RR):tasas de resultados observadas en comparación con las tasas históricas (o esperadas) antes de la vacunación con covid-19.

Hallazgos. Cuatro resultados alcanzaron el umbral para ser considerados como señal estadística tras recibir la vacuna BNT162b2 (Pfizer) incluyendo embolia pulmonar (EP; RR = 1,54), infarto agudo de miocardio (IAM; RR = 1,42), coagulación intravascular diseminada (CID; RR = 1,91), y trombocitopenia inmune (PTI; RR = 1,44). Tras una evaluación adicional, sólo el RR de embolia pulmonar seguía alcanzado el umbral estadístico de señal; y los RR de IAM, CID y PTI ya no lo hacían. No se identificaron señales estadísticas tras la vacunación con ARNm-1273 (Moderna) o Ad26 COV.2.S (Johnson & Johnson).

Interpretación. Este sistema de alerta precoz es el primero en identificar asociaciones temporales de aparición de EP, IAM, CID y PTI tras la vacunación con BNT162b2 en ancianos. Dado que un sistema de alerta precoz no prueba que las vacunas causen estos resultados, se están llevando a cabo estudios epidemiológicos más sólidos, con ajuste por factores de confusión que incluyen la edad y la residencia en residencias de ancianos, para evaluar más a fondo estas señales. La FDA cree firmemente que los beneficios potenciales de la vacunación contra covid-19 superan los riesgos potenciales de la infección por covid-19.

El hallazgo de ARNm en la leche materna muestra cómo se exageró la seguridad de la vacuna contra el covid

(*Finding mRNA in breast milk typifies how covid vaccine safety was oversold*)

Maryanne Demasi, 22 de noviembre de 2022

<https://maryannedemasi.substack.com/p/finding-mrna-in-breast-milk-typifies>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (1)*

Tags: lactancia, seguridad de las vacunas, CDC, politización de la pandemia, Walensky, comunicación de riesgos de vacunas, principio de precaución

El 24 de septiembre de 2021, cuando se preguntó a Rochelle Walensky, directora de los CDC, si era seguro recibir la vacuna contra el covid-19 durante la lactancia, su respuesta fue rotunda:

"No hay mal momento para vacunarse", dijo Walensky.

"Vacúnate mientras estás pensando en tener un bebé, antes de pensar en tener un bebé, mientras estás embarazada o después de haber dado a luz a tu bebé".

Pero el consejo de Walensky no tenía base científica. No se habían realizado estudios de seguridad.

Ha pasado más de un año desde su comentario, y un estudio publicado en JAMA encontró trazas de ARNm en la leche materna de las madres que habían recibido la vacuna covid-19 de Pfizer o Moderna.

Los investigadores especularon que las nanopartículas lipídicas que contienen ARNm, una vez inyectadas en el brazo, pasan al sistema linfático y llegan a las glándulas mamarias, donde se mezclan con la leche materna.

Sí, se trataba de un estudio pequeño, y el ARNm sólo se detectó en la leche materna extraída durante un máximo de dos días, pero los autores afirmaron: Hasta que se realicen más estudios de seguridad, se recomienda precaución con la lactancia de niños menores de 6 meses durante las primeras 48 horas tras la vacunación materna.

¿Se justifica la precaución?

Aaron Kheriaty, psiquiatra y director del Programa de Bioética y Democracia Estadounidense de la organización Ética y Política Pública (Bioethics and American Democracy Program at the Ethics and Public Policy) en Washington DC, ha criticado el planteamiento de "inyectar primero, preguntar después".

Afirma que la insistencia de Walensky sobre la seguridad de las vacunas de ARNm en mujeres lactantes fue "completamente temeraria" en ausencia de datos adecuados sobre seguridad.

"No tenemos pruebas de que sea perjudicial, pero tampoco tenemos pruebas suficientes de que sea segura para el bebé, así que eso es lo primero que hay que decir cuando hay ausencia de pruebas", afirma Kheriaty.

Todavía hay muchas incógnitas. No se ha demostrado que la ingesta oral de ARNm unido a nanopartículas lipídicas sea segura, y el producto pegilado (una característica de las vacunas de ARNm), cuando se ingiere, se puede absorber rápidamente a través de la mucosa intestinal.

"Los estudios de seguridad deberían haberse hecho desde el principio. Hasta que no se realicen estos estudios, no se puede, al mismo tiempo, salir y decir, no os preocupéis, esto es seguro. Tenemos que informar a la gente sobre el estado de la ciencia, debemos decirles que las pruebas no están claras", añade.

Las autoridades de salud pública argumentaron que las mujeres embarazadas y sus bebés se enfrentarían a un mayor riesgo de daños por el covirus que por la vacuna, pero Kheriaty afirma que eran conjeturas.

"No sabíamos nada de eso. Era un riesgo teórico". Las mujeres en edad fértil fueron excluidas de los ensayos clínicos, así que no disponíamos de esos datos."

Las mujeres embarazadas fueron coaccionadas

Adam Urato, especialista en medicina materno-fetal del MetroWest Medical Centre de Massachusetts, afirma que las vacunas tienen un papel importante en la medicina, pero admite que muchas de sus pacientes están legítimamente preocupadas por el impacto desconocido de las vacunas covid-19 en el embarazo y la lactancia.

"Estas mujeres tienen buenas razones. Hay que escucharlas y respetar su criterio y sus decisiones", dice Urato.

"Al fin y al cabo, estas vacunas son estructuras químicas sintéticas. Se fabrican en plantas químicas. No son sustancias 'naturales'. Y, sinceramente, no conocemos todos los efectos de su uso durante el embarazo y la lactancia", añade.

Urato rechaza la versión de los medios de comunicación de que cuando las mujeres embarazadas se preocupan por la seguridad de la vacuna covid-19 son "víctimas de la desinformación"

"Mis pacientes son inteligentes, tienen buenos instintos y creo que sus preocupaciones son válidas. La idea de que todas estas mujeres están mal informadas y son 'víctimas de la desinformación' es un insulto", afirma.

Cuando se impusieron las vacunas obligatorias en todo el mundo, se obligó a muchas mujeres embarazadas y lactantes a vacunarse so pena de perder su trabajo, y a las que se negaban se las acusaba de ser antivacunas.

"Las mujeres embarazadas deberían poder tomar decisiones personales sobre su salud y decidir qué inyectarse en el cuerpo, sin coacciones", afirma Urato.

En cambio, los médicos están recibiendo información para manejar las dudas ante las vacunas. En Canadá, por ejemplo, el Colegio de Médicos y Cirujanos de Ontario anima a los médicos a recetar medicación para controlar la ansiedad ante la vacuna o a recomendar psicoterapia.

El principio de precaución

Un artículo reciente del sociólogo británico Robert Dingwall nos recuerda que el principio subyacente de los médicos "primum non nocere"; el primer deber de un médico, no hacer daño.

Dingwall escribe que la seguridad no puede "presuponerse", sino que debe demostrarse. Dice que "hacer cosas por si acaso" o porque "podrían ayudar" no es suficiente.

"Las condiciones de emergencia no justifican el abandono del principio de precaución. Si, es urgente actuar, pero los beneficios y los daños son inciertos, entonces las acciones o innovaciones deben ser temporales, provisionales y supervisadas de cerca con vistas a retirarlas o detenerlas si sus beneficios no son proporcionales a sus daños".

Las políticas contra la pandemia habrían sido muy distintas si se hubiera aplicado correctamente el principio de precaución".

Urato está de acuerdo. Dice que miraremos atrás con pesar por cómo trataron las autoridades de salud pública a las mujeres embarazadas.

"Los mandatos de vacunación fueron una forma realmente cruel, poco compasiva e inhumana de tratar a las mujeres embarazadas. La comunidad tiene que aprender realmente de este horrible episodio y asegurar que no volverá a ocurrir nada parecido."

Tixagevimab/cilgavimab (Evusheld) y bebtelovimab; **los anticuerpos monoclonales y las nuevas cepas de covid**
Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (1)

Tags: Evusheld, anticuerpos monoclonales, inmunodeprimidos, covid, Omicron

Medpage Today ha publicado una nota diciendo que "Tixagevimab/cilgavimab (Evusheld) y bebtelovimab son probablemente ineficaces contra aproximadamente el 60% de las variantes de Omicron que circulan en la actualidad, lo que genera

una gran brecha en la protección, sobre todo para las personas inmunodeprimidas, según se afirmaron los investigadores de un consorcio dirigido por la Facultad de Medicina de Harvard en una reunión informativa" [1]. A continuación, resumimos los puntos más importantes.

El tixagevimab-cilgavimab se había convertido en una herramienta extremadamente importante para evitar la covid grave y la muerte en pacientes inmunodeprimidos, por lo que se considera una gran pérdida, dice la nota. “El tixagevimab-cilgavimab -al que se concedió una autorización para uso en emergencia en diciembre de 2021 para la profilaxis previa a la exposición (PPRE) al covid-19 en personas inmunodeprimidas y en aquellas con antecedentes de reacción grave a la vacuna- ha perdido potencia frente a BQ.1 y BQ.1.1, así como frente a BA.4.6, BF.7, BA.5.2.6 y BA.2.75.2”. El 12 de noviembre, estas variantes representaban el 60% de las cepas covid en circulación.

El bebtelovimab (Eli Lilly and Co) -cuyo uso en emergencia fue autorizado por la FDA en febrero, para los pacientes no hospitalizados con covid-19 leve a moderada que corren el riesgo de desarrollar una enfermedad grave- ha perdido su potencia contra las subvariantes BQ.1 y BQ.1.1, y el 1 de diciembre,

Reuters informó que la FDA le había retirado la autorización para uso en emergencia [2].

La decisión sobre si se debe o no seguir usando estos productos depende de las cepas covid que haya en circulación.

Fuentes Originales

1. Hein, Ingrid. Monoclonal antibodies may no longer be a match for emerging COVID Strains. MedPage Today, 18 de noviembre 2022. <https://www.medpagetoday.com/infectiousdisease/covid19/101833>
2. Reuters. Bebtelovimab. FDA Pulls US Authorization for Eli Lilly's COVID Drug Bebtelovimab. Reuters, 1 de diciembre de 2022. <https://www.medscape.com/viewarticle/984823>

Dosis de refuerzo de vacunas covid-19 para adultos jóvenes: evaluación de riesgos y beneficios y análisis ético de las políticas universitarias que obligan a vacunarse

(COVID-19 vaccine boosters for young adults: a risk benefit assessment and ethical analysis of mandate policies at universities)

Bardosh K, Krug A, Jamrozik E, et al

Journal of Medical Ethics, 5 de diciembre de 2022. doi: 10.1136/jme-2022-108449 (libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (1)*

Tags: mandatos universitarios, vacunación masiva, vacunación de adolescentes, ARNm, miocarditis

Resumen

En 2022, los estudiantes de las universidades norteamericanas que exigieron el refuerzo de la vacunación con una tercera dosis de vacuna contra el covid-19 corrieron el riesgo de no poderse matricular si no estaban vacunados. Para evaluar la idoneidad de obligar a recibir las dosis de refuerzo en este grupo de edad, combinamos la evaluación empírica de riesgos y beneficios y el análisis ético.

Para prevenir una hospitalización por covid-19 en un periodo de 6 meses, estimamos que entre 31.207 y 42.836 adultos jóvenes de 18-29 años deberían recibir una tercera vacuna de ARNm.

Se espera que los mandatos de refuerzo en adultos jóvenes causen un daño neto: por cada hospitalización por covid-19 evitada, prevenimos al menos 18,5 acontecimientos adversos graves de las vacunas de ARNm, incluyendo 1,5-4,6 casos de miopericarditis (que normalmente requieren hospitalización) asociada al refuerzo entre los varones. También anticipamos 1.430-4.626 casos de reactividad de grado ≥ 3 que interfiere con las actividades diarias (aunque normalmente no requieren hospitalización).

Que las universidades obliguen a los estudiantes a recibir dosis de refuerzo no es ético porque:

- (1) no es una política basada en una evaluación estratificada de riesgos y beneficios actualizada para este grupo de edad (era omicron);
- (2) pueden resultar en un daño neto para los adultos jóvenes sanos;
- (3) no ha proporcionalidad: los daños esperados no son compensados por los beneficios para la salud pública, dada la modesta y transitoria eficacia de las vacunas contra la transmisión;
- (4) violan el principio de reciprocidad porque los daños graves relacionados con las vacunas no se compensan de manera fiable debido a las lagunas en los esquemas de lesiones por vacunas; y
- (5) pueden resultar en daños sociales más amplios.

Consideramos los argumentos en contra, incluyendo los esfuerzos para aumentar la seguridad en el campus, pero encontramos que están plagados de limitaciones y poco apoyo científico. Por último, discutimos la relevancia política de nuestro análisis para los mandatos de vacunación de la serie primaria covid-19.

Solicitudes y Retiros del Mercado

Acetato de mafenide (Sulfamulone). **Mylan Institutional, Inc.: retirada del permiso de comercialización a Sulfamylon® (acetato de mafenida, USP) polvo para solución tópica al 5%**
(Mylan Institutional, Inc.; withdrawal of approval of a new drug application for SULFAMYLON®
(Mafenide Acetate, USP) Powder for 5% Topical Solution)

FDA, 30 de noviembre de 2022

<https://www.federalregister.gov/documents/2022/11/30/2022-26057/mylan-institutional-inc-withdrawal-of-approval-of-a-new-drug-application-for-sulfamylon-mafenide>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (1)*

Tags: estudios poscomercialización, estudio confirmatorio, aprobación acelerada, permanencia en el mercado tras aprobación acelerada, retiro de medicamento que recibió aprobación por la vía acelerada

Resumen:

La FDA retira la aprobación de la solicitud de comercialización de medicamento nuevo (NDA) 019832 para Sulfamylon® (Acetato de Mafenida, USP) en polvo para preparar una Solución Tópica al 5%, en poder Mylan Institutional, Inc, una empresa de Viatrix (Mylan). Mylan ha solicitado voluntariamente la retirada de esta solicitud y ha renunciado a su oportunidad de ser escuchada.

Fechas: Aplicable el 30 de noviembre de 2022.

Información complementaria:

El 5 de junio de 1998, la FDA aprobó la NDA 019832 para Sulfamylon® (acetato de mafenida, USP) polvo para solución tópica al 5%, bajo el proceso de aprobación acelerada de la Agencia. Se aprobó para "su uso como agente antimicrobiano tópico adyuvante para controlar la infección bacteriana cuando se utiliza bajo los apósitos húmedos que se colocan sobre autoinjertos mallados en las heridas por extirpación de quemaduras".

La aprobación acelerada de la NDA 019832 estaba "sujeta a que el solicitante estudiase el medicamento más a fondo, para verificar y describir su beneficio clínico, como se hace cuando

hay incertidumbre en la correlación entre el criterio de valoración indirecto/sustitutivo y el beneficio clínico, o entre el beneficio clínico observado y el resultado final" (21 CFR 314.510). Hasta la fecha, sin embargo, Mylan no ha completado el estudio de confirmación requerido. Mylan reconoció en su carta fechada el 10 de diciembre de 2021, en la que solicitaba la retirada de la aprobación, que se requería un estudio de confirmación satisfactorio para cumplir los requisitos de la aprobación acelerada, pero afirmó que la realización de dicho estudio no era factible. Por lo tanto, Mylan solicitó que se retirara la NDA 019832 en virtud de 21 CFR 314.150(d), y renunció a su derecho a una audiencia.

Así pues, por las razones expuestas anteriormente, en virtud del 21 CFR 314.150(d), se retira la aprobación de la NDA 019832 para Sulfamylon® (acetato de mafenida, USP) polvo para solución tópica al 5%, y todas sus enmiendas y suplementos. La distribución de Sulfamylon® (acetato de mafenida, USP) polvo para solución tópica al 5% en el comercio interestatal sin una solicitud aprobada es ilegal y está sujeta a acciones regulatorias (ver secciones 505(a) y 301(d) de la Ley FD&C (21 U.S.C. 355(a) y 331(d)).

Nota de Salud y Fármacos: Nótese que, tras 24 años, la empresa no ha presentado evidencia sobre la efectividad y seguridad de su producto. Este producto ha permanecido en el mercado durante 24 años sin tener pruebas definitivas de su eficacia

Anfepramona: la Agencia Europea del Medicamento confirma la retirada de fármacos para la obesidad

Núria Usero Gómez

The Objective, 7 de noviembre de 2022

<https://theobjective.com/sociedad/2022-11-07/ema-medicamento-obesidad/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (1)*

Tags: EMA, PRAC, efectos adversos cardíacos, efectos adversos psiquiátricos, medicamentos para perder peso, medicamentos en el embarazo. Hipertensión pulmonar, daño fetal, Amfepramon-Hormosan, Regenon, Tenuate Retard

La anfepramona es un simpaticomimético que está autorizado actualmente en Dinamarca, Rumanía y Alemania

Los medicamentos para la obesidad con anfepramona están cada vez más cerca de desaparecer. El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC, por sus siglas en inglés) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA, también por las siglas en inglés) ha reafirmado su recomendación de retirar las autorizaciones de comercialización a todos los medicamentos de

este tipo, debido a que se ha documentado que acarrearán el riesgo de desarrollar problemas cardíacos y psiquiátricos.

La anfepramona es un simpaticomimético, es decir, actúa en el cerebro y provoca efectos similares a los que produce la adrenalina. Esta clase de medicamentos lo que hacen es reducir la sensación de hambre y están actualmente autorizados en Dinamarca, Alemania y Rumanía. Se usan para tratar a pacientes obesos que no han respondido a otros métodos para bajar de peso.

La Agencia Europea del Medicamento ha llegado a tomar esta decisión tras revisar la recomendación que ya hizo en junio de este año, 2022. Las empresas que comercializan estos

medicamentos fueron las que solicitaron esta revisión. La recomendación de dejar de comercializarlo llega tras comprobar que las medidas para restringir el uso de estos medicamentos por razones de seguridad no han sido suficientemente eficaces.

La EMA descubrió, además, que los pacientes usaban estos medicamentos durante más tiempo que el periodo máximo recomendado, que es de tres meses. Esto aumentaba potencialmente el riesgo de padecer efectos secundarios graves, como hipertensión arterial pulmonar (presión arterial alta en los pulmones) y dependencia.

Estos medicamentos también los usaban pacientes con antecedentes de enfermedades cardíacas o trastornos psiquiátricos, lo que provocaba un mayor riesgo de padecer problemas cardíacos y psiquiátricos. Además, también hubo evidencia de mujeres embarazadas que lo usaban, lo que podría poner en riesgo la salud del feto.

Para llevar a cabo esta revisión, la PRAC tomó en cuenta toda la información disponible que guarda relación con estos puntos, incluyendo los datos de dos estudios sobre el uso de medicamentos de anfepramona en Alemania y Dinamarca. Además, el organismo contó con el asesoramiento de un grupo de expertos integrado por endocrinólogos, cardiólogos y un representante de los pacientes.

Tras todo esto, el PRAC consideró introducir medidas adicionales con el objetivo de minimizar el riesgo de que los pacientes desarrollen efectos secundarios, pero ninguna fue lo suficientemente efectiva. Por ello, el Comité decidió que los beneficios de los medicamentos de anfepramona no son mayores que los riesgos que conlleva su uso, por lo que recomendó retirar todos estos fármacos del mercado de la Unión Europea.

Efectos secundarios y precauciones al tomar este medicamento

No pueden tomar este medicamento ni embarazadas ni madres lactantes.

En la UE, los medicamentos de anfepramona están a la venta con los siguientes nombres comerciales: 'Amfepramon-Hormosan' 25 mg Weichkapseln, 'Amfepramon-Hormosan' 60 mg Retardkapseln, 'Regenon', 'Tenuate Retard' 75 mg retardtablette y 'Regenon' 25 mg cápsula moi.

En general, usarlos de forma inapropiada puede provocar efectos secundarios graves, como el aumento de la presión arterial en las arterias de los pulmones. También pueden provocar enfermedades cardíacas, dependencia, problemas psiquiátricos y, en el caso de las mujeres embarazadas, daño al feto.

Otros efectos secundarios que pueden provocar son: nerviosismo, insomnio, excitación, fatiga, palpitaciones, taquicardia, disritmias, sequedad de boca y de mucosas, rubor, fiebre, náuseas, vómito, constipación o diarrea, eritemas y disuria. Además, algo importante es que los beneficios de usar estos medicamentos para tratar la obesidad son limitados.

No obstante, mientras siga vigente su comercialización y haya personas en tratamiento, es aconsejable seguir una serie de precauciones. Como norma general, hay que evitar interrumpir el tratamiento de forma abrupta y, aunque no hay informes de fenómenos de tolerancia ni farmacodependencia durante su uso clínico, en caso de que el paciente desarrolle tolerancia al fármaco no debe aumentar la dosis, sino interrumpir el tratamiento.

Uno de los efectos secundarios podría ser la disminución de los reflejos, por lo que, en caso de hacerlo, habría que tener especial precaución al conducir un vehículo u operar con maquinaria pesada. Por último, no hay que tomar este medicamento durante el periodo de embarazo ni de lactancia.

Atezolizumab (Tecentriq): retiro de su autorización para tratar el cáncer de vejiga

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (1)

Tags: Roche, inhibidor de la PD-L1, estudio confirmatorio, Tecentriq, Genentech, Blenrep, melfalán

A continuación, resumimos una nota publicada en Endpoints que afirma que Roche retira voluntariamente la indicación de Tecentriq, un inhibidor de la PD-L1, para tratar a pacientes adultos con ciertos tipos de cáncer de vejiga o de vías urinarias.

Genentech, unidad de Roche, ha tomado esta decisión tras el fracaso de un ensayo confirmatorio y siguiendo la normativa de la FDA.

El ensayo confirmatorio de fase III para esta indicación, conocido como IMvigor130, fue diseñado para evaluar la eficacia de Tecentriq más quimioterapia basada en platino en el tratamiento de primera línea del cáncer de vejiga avanzado que no ha sido tratado previamente. En mayo de 2020, The Lancet publicó los resultados del ensayo, y la supervivencia global del

Tecentriq más quimioterapia no demostró ser superior a la quimioterapia sola.

En marzo de 2021, Roche retiró la aprobación acelerada de Tecentriq para el carcinoma urotelial metastásico tratado previamente con platino porque el ensayo IMvigor211 no alcanzó su criterio de valoración primario; y en agosto de ese mismo año su autorización para tratar, en combinación con quimioterapia, a los adultos con cáncer de mama triple negativo localmente avanzado o metastásico irreseccable.

Tecentriq sigue estando aprobado para tratar el cáncer de pulmón no microcítico y el carcinoma hepatocelular.

Las ventas de Tecentriq alcanzaron los US\$5.000 millones.

GSK también anunció la semana pasada que retiraba Blenrep, su fármaco de quinta línea para el mieloma múltiple, a petición de la

FDA, tan sólo 15 días después del anuncio del fracaso del ensayo confirmatorio.

El inspector general del Ministerio de Salud estima que, entre 2018 y 2021, Medicare y Medicaid gastaron más de US\$18.000 millones en 18 medicamentos (o 35 solicitudes de aprobación de medicamentos aprobados para ciertas indicaciones por la vía acelerada) con ensayos confirmatorios incompletos.

El comité asesor de la FDA se reunió en septiembre y votó abrumadoramente en contra de mantener la aprobación acelerada

de Pepaxto, el fármaco de Oncopeptides para el mieloma múltiple, después de que los resultados del ensayo confirmatorio mostraran que la mediana de la supervivencia global seguía siendo menor en el brazo de melfalán que en el brazo de tratamiento estándar.

Fuente Original

1. Brennan, Zachary. Atezolizumab, Roche pulls PD-L1 blockbuster's accelerated approval in bladder cancer. Endpoints, 29 de noviembre de 2022 <https://endpts.com/roche-pulls-pd-l1-blockbusters-accelerated-approval-in-bladder-cancer/>

Belantamab mafodotina: EE UU ordena retirar un innovador tratamiento contra el cáncer que España acaba de incorporar a la sanidad pública

Oriol Güell

El País, 28 de noviembre de 2022

<https://elpais.com/sociedad/2022-11-29/ee-uu-ordena-retirar-un-innovador-tratamiento-contra-el-cancer-que-espana-acaba-de-incorporar-a-la-sanidad-publica.html>

Editado por Salud y Fármacos

La FDA toma la decisión tras el fracaso en un ensayo clínico del Blenrep, aprobado en 2020 por la vía acelerada y con importantes efectos secundarios. La EMA decidirá a principios del próximo año el futuro del fármaco en Europa.

La farmacéutica británica GlaxoSmithKline (GSK) se ha visto obligada a retirar de EE UU una de sus terapias innovadoras contra el cáncer después del fracaso en un ensayo clínico del Blenrep, indicado contra el mieloma múltiple. Este fármaco fue aprobado en 2020 mediante la llamada vía acelerada —más corta y menos costosa— y ahora no ha conseguido demostrar los resultados de eficacia esperados. Esto ha motivado que la agencia del medicamento estadounidense, la FDA, haya requerido a la compañía que deje de vender el tratamiento en el país.

La Agencia Europea del Medicamento (EMA), que también aprobó el fármaco hace dos años, afirma en una respuesta por escrito a este diario que “está al tanto” de los resultados del ensayo y las medidas adoptadas por la FDA y que “los [nuevos] datos serán evaluados para determinar si es necesario adoptar una decisión en la UE”. Esta revisión se hará “a principios de 2023”, cuando el organismo ya tenía previsto iniciar el proceso de “renovación anual de la autorización de comercialización” del Blenrep.

La medida de la FDA llega menos de dos meses después de que la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos (CIPM), encabezada por el Ministerio de Sanidad, aprobara el 29 de septiembre la incorporación del Blenrep en la sanidad pública española para pacientes que han recaído tras recibir todos los tratamientos disponibles frente al mieloma múltiple.

No todos los medicamentos aprobados por la EMA son necesariamente introducidos en la sanidad pública. La decisión de financiar o no un tratamiento se toma en base a la evidencia disponible sobre su eficacia y seguridad, las necesidades de los hospitales y las condiciones de precio ofrecidas por las farmacéuticas.

El mieloma múltiple es el segundo tipo de cáncer hematológico más frecuente, con una incidencia estimada de unos cinco casos

por cada 100.000 habitantes. En España fueron diagnosticados en 2020 un total de 3.200 pacientes, con una edad media de entre 65 y 70 años. Es una enfermedad que no tiene curación, aunque los tratamientos disponibles sí pueden frenar su avance durante algunos meses o años.

La FDA y la EMA aprobaron el Blenrep, cuyo principio activo es el anticuerpo monoclonal belantamab mafodotina, con pocos días de diferencia en verano de 2020. La primera lo hizo por la llamada vía acelerada el 5 de agosto, un paso que la segunda había dado de forma condicional el 24 de julio.

“Cada agencia tiene su sistema, pero lo sustancial en ambos casos es que se aprueba un fármaco de forma más rápida de lo que prevén los procedimientos convencionales porque se considera que tiene unos beneficios potenciales importantes. Esto hace que, aunque haya incertidumbres sobre su eficacia, se considere que vale la pena asumir el riesgo. A cambio, las farmacéuticas deben hacer nuevos ensayos que confirmen los posibles beneficios, algo que ahora el Blenrep no ha logrado”, explica Eduardo López Briz, coordinador del grupo Génesis de evaluación de medicamentos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH).

Los procedimientos de las dos agencias son similares, pero tienen algunas diferencias en la parte final. Las dos aprueban el medicamento por la vía rápida cuando los ensayos clínicos todavía están en la llamada fase II, que prevé pruebas más cortas y con menos pacientes, por lo que también son notablemente más baratas de realizar. Con posterioridad a la aprobación, las farmacéuticas deben hacer —también en EE UU y Europa— ensayos confirmatorios con más pacientes, los llamados de fase III.

La decisión de la FDA no significa que el Blenrep no pueda aportar algunos beneficios clínicos. Lo que supone es que, al no conseguir demostrarlos en el ensayo de fase III, el Blenrep no es merecedor del trato preferencial que le brinda la vía acelerada. Esto obliga a GSK a hacer nuevos ensayos —la compañía tiene ahora mismo en marcha otros dos— antes de poder comercializar de nuevo el Blenrep en EE UU.

Este mayor número de investigaciones es especialmente importante en los tratamientos con importantes efectos secundarios. El 71% de los pacientes que reciben el Blenrep desarrolla queratopatía (problemas de visión y molestias oculares) y el 38% trombocitopenia (caída de las plaquetas), según el Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) elaborado por el Ministerio de Sanidad.

María Victoria Mateos, presidenta de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), confía en que el Blenrep se siga vendiendo en Europa tras la reevaluación de la EMA y se mantenga en la sanidad pública española. “Es cierto que el Blenrep no ha logrado cumplir con el objetivo primario del ensayo, pero esto no significa que no aporte algunos beneficios clínicos. El fármaco tiene un mecanismo de acción novedoso, distinto al de la pomalidomida y la dexametasona, y esto puede hacerlo útil para que pacientes de mieloma múltiple que ya hayan agotado este y otros tratamientos mejoren su supervivencia libre de enfermedad”, defiende.

GSK también confía en el futuro del Blenrep. “Si bien estamos decepcionados de que el estudio no alcanzara su criterio de valoración principal, los datos del ensayo DREAMM-3 muestran que el balance riesgo beneficio sigue siendo favorable. Estamos en conversaciones con las autoridades sanitarias de otras regiones, entre ellas la EMA, y actualmente la situación regulatoria del medicamento fuera de EE UU no se ve afectada”, afirma la compañía.

Irene Bernal, investigadora de Salud Por Derecho, organización que aboga por el acceso universal a los fármacos, considera que parte de los problemas regulatorios de fármacos como el Blenrep se debe al abuso de las vías aceleradas de aprobación de fármacos. “Un procedimiento que tenía que ser excepcional se ha convertido en una vía recurrente y muy interesante para la industria farmacéutica, porque le permite sacar al mercado fármacos que solo han completado la fase II. Así obtiene ingresos y financia la investigación en fase III, un coste que debería asumir en el procedimiento convencional. Las agencias deben velar por que los ensayos confirmatorios se hagan siempre, algo que a veces no ocurre, y ser expeditivos cuando los ensayos no confirman las evidencias necesarias”, defiende.

Una investigación de la prestigiosa revista *The British Medical Journal* publicada el año pasado puso de manifiesto que casi la mitad las terapias aprobadas por la vía rápida por la FDA desde 1992 —112 de 253, el 44%— no lograron demostrar posteriormente que fueran efectivas y que, pese a ello, la agencia permitió que siguieran en el mercado durante años “a pesar de su precio considerable”.

Una cuestión de fondo, coinciden muchos de los expertos consultados, es determinar quién debe hacerse cargo —si la sanidad pública o las compañías farmacéuticas— de la incertidumbre que rodea a muchos tratamientos innovadores, tanto en su eficacia como en el elevado precio que las compañías farmacéuticas suelen fijar. Una disyuntiva que ha quedado en evidencia en el proceso de incorporación a la sanidad pública española del Blenrep.

En diciembre de 2021, cuando la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos (CIPM) desestimó por primera vez la financiación pública del fármaco, las razones esgrimidas fueron “las incertidumbres respecto a su valor terapéutico y criterios de racionalización del gasto público e impacto presupuestario en el SNS”.

En abril, con el segundo rechazo, los argumentos utilizados fueron los mismos. Y tres meses más tarde, en julio, el Ministerio de Sanidad publicó el Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) que recogía lo siguiente: “Las tasas de respuesta alcanzadas se consideran relevantes, en el contexto de una población sin alternativas [terapéuticas]. Sin embargo, los resultados y la magnitud del beneficio están limitados por el diseño del estudio fase II no comparativo del que provienen. Nuevos estudios en fase III completarán los datos de eficacia y seguridad disponibles, ayudando a establecer su posicionamiento terapéutico.”

Uno de estos estudios es el que se ha hecho ahora público con malos resultados para el Blenrep. La CIPM, sin embargo, decidió cambiar su criterio anterior sin esperar a estos resultados y aprobar el 29 de septiembre la financiación pública del Blenrep a un precio oficial de €6.974,48 el vial. Como el tratamiento aprobado prevé una dosis cada tres semanas “hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable”, en el mejor de los escenarios —el ensayo no concluye que el fármaco prolongue la supervivencia— esto supondría un coste por año de vida ganado ajustado a calidad (ACAV, la unidad de medida utilizada en estos casos) de unos €120.000. Una cantidad muy superior a los €25.000 que la gestión pública suele fijar como recomendable, incluso si se tiene en cuenta que este criterio suele flexibilizarse en el caso de las enfermedades raras y los medicamentos oncológicos.

Las razones que explican el giro de la comisión no son públicas —las alegaciones y ofertas de precio de las farmacéuticas son consideradas confidenciales—, aunque los expertos consultados señalan que puede deberse a una oferta a la baja en el precio de GSK o un cambio en los criterios a valorar por el Ministerio de Sanidad. Este ha declinado responder a las preguntas planteadas por EL PAÍS sobre este caso.

Beatriz González López-Valcárcel, catedrática de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria y especialista en economía de la salud, considera que “con las nuevas evidencias, que revelan que el Blenrep no es superior a los tratamientos ya disponibles en la sanidad pública, es posible que la financiación pública del tratamiento sea revisada”.

Aunque, en todo caso, esta experta destaca que todo lo ocurrido con este fármaco ilustra “la dificultad de la toma de decisiones a la que se enfrentan los gestores sanitarios, con un escenario dinámico y mucha incertidumbre”. Todo ello, concluye, “hace evidente la necesidad de que todas las decisiones sean adoptadas en base a la evidencia disponible en cada momento, pero que a la vez sean revisables y flexibles, ya que esta puede cambiar como se ha visto en este caso”.

Etifoxina: su permanencia en el mercado no se justifica

Rev Prescrire 2022; 31 (242): 277-278

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (1)***Tags: psicotrópico, hepatitis, síndrome de DRESS, hipersensibilidad, AMETIS, tratamiento de la ansiedad, ANSM**

- La reevaluación europea de la *etifoxina*, un medicamento peligroso sin eficacia demostrada, solo ocasionó que se hicieran algunas modificaciones al resumen de las características del producto (RCP) y al prospecto.

La *etifoxina* es un psicotrópico autorizado en Francia como ansiolítico. No tiene eficacia demostrada más allá de su efecto placebo, pero puede causar efectos adversos graves, como hepatitis y reacciones de hipersensibilidad (incluyendo el síndrome DRESS) [1,2]. En 2019, la Agencia francesa de Productos para la Salud (ANSM) llegó a la conclusión de que el balance riesgo-beneficio de la *etifoxina* es desfavorable y pidió que se hiciera una reevaluación en Europa. El sistema de seguridad social de Francia no reembolsa la especialidad farmacéutica Stresam (la marca comercial de la *etifoxina*) desde finales de 2021 [3-5].

Se agregaron contraindicaciones y advertencias al RCP y al prospecto. A comienzos de 2022, la Comisión Europea decidió —siguiendo el consejo del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA— que la *etifoxina* podía retener su autorización para tratar trastornos de ansiedad, siempre que se completaran las enmiendas que se estaban haciendo al RCP y al prospecto. Por lo tanto, se añadió lo siguiente: una contraindicación para los pacientes que ya habían experimentado reacciones de hipersensibilidad o daño hepático grave después de un tratamiento previo con *etifoxina*; la recomendación de hacer pruebas funcionales hepáticas antes de comenzar el tratamiento con *etifoxina* y un mes después de iniciarlo a los pacientes con un factor de riesgo para padecer daño hepático (incluyendo a los adultos mayores y a los que tienen antecedentes de hepatitis viral); información sobre el intervalo de tiempo que transcurre antes de experimentar reacciones de hipersensibilidad graves (de algunos días a un mes después de empezar el tratamiento) y antes de experimentar daño hepático grave (de dos a cuatro semanas después de empezar el tratamiento); y la recomendación de suspender el tratamiento si se presentan síntomas que sugieran daño hepático o reacciones de hipersensibilidad [6-8].

Aún no hay pruebas tangibles de su eficacia. El CHMP señaló las limitaciones de los ensayos clínicos con *etifoxina* que se ejecutaron antes de que recibiera el permiso de comercialización (en varios no hubo un grupo placebo; se evaluó la eficacia con escalas que por lo general no han sido validadas para la ansiedad;

la heterogeneidad de los pacientes incluidos) y enfatizó “la incertidumbre sobre el efecto absoluto de la *etifoxina*”. En el ensayo clínico AMETIS, que se ejecutó más recientemente e incluyó a aproximadamente 600 pacientes con ansiedad, se comparó a la *etifoxina* con un placebo y con *lorazepam*, una benzodiazepina. Sin embargo, se eligió la dosis diaria más baja recomendada en el RCP para este problema clínico (2 mg), mientras que se usó la dosis más alta recomendada para la *etifoxina* (200 mg por día), lo que sesga los resultados para favorecer a la *etifoxina* [6,7]. Después de cuatro semanas de tratamiento, no se observó ninguna diferencia entre la *etifoxina* y el placebo, ni entre el *lorazepam* y el placebo. El CHMP consideró que este ensayo clínico “no pudo demostrar la superioridad de la *etifoxina* frente a un placebo” y enfatizó que “la ausencia de cualquier diferencia entre el grupo placebo y el de *lorazepam* [...] sugiere que este carecía de sensibilidad analítica”. Llegó a la conclusión de que “los resultados no se consideran lo suficientemente sólidos como para establecer que la *etifoxina* no es eficaz” y recomendó que no se le retire el permiso de comercialización europeo [6,7].

En la práctica, la *etifoxina* es un medicamento que no ha probado aportar beneficios y que expone a los pacientes al riesgo de efectos adversos graves. Cuando se justifica el uso de un ansiolítico, la mejor opción es usar una benzodiazepina por el menor tiempo posible.

Referencias

1. “Étifoxine: réactions d’hypersensibilité allergiques graves (suite)” Rev Prescrire 2021; 41 (458): 908.
2. “Towards better patient care: drugs to avoid in 2022” Prescrire Int 2022; 31 (234): 50-53. Complete review freely available at english.prescrire.org.
3. “L’étifoxine et le méthocarbamol encore sur le marché malgré les avis défavorables d’une Commission de l’ANSM” Rev Prescrire 2020; 40 (437): 186.
4. HAS - Commission de la transparence “Avis-Stresam” 3 June 2020: 24 pages.
5. “En bref - dérem boursement de l’étifoxine” Rev Prescrire 2021; 41 (458): 902-903.
6. European Commission “Commission implementing decision (...) concerning (...) medicinal products for human use which contain the active substance “etifoxine” + “annexes” 24 March 2022.
7. “EMA - CHMP “etifoxine assessment report, referral under Article 31 of directive 2001/83/EC” 27 January 2022: 22 pages.
8. ANSM “Lettre aux professionnels de santé - Réactions cutanées graves et cytolysse hépatique avec étifoxine gélules 50 mg (Stresam® et génériques): nouvelles contre-indications, mises en garde et précautions d’emploi” May 2022: 2 pages.

Opinión de los editores de Prescrire: la etifoxina “tal vez no carece de eficacia”: cuando las dudas benefician a las empresas y no a los pacientes

Rev Prescrire 2022; 31 (242): 277

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (1)***Tags: seguridad de los medicamentos, permisos de comercialización, autoridades reguladoras**

Los pacientes y los profesionales de la salud esperan que los permisos de comercialización garanticen que el medicamento

que ha sido autorizado tenga una eficacia probada frente a un comparador relevante o, al menos, frente a un placebo. También tienen el derecho a esperar que ese permiso garantice que el perfil de efectos adversos del medicamento sea aceptable.

Después de notar las falencias en la evaluación de la *etifoxina* durante muchas décadas, y habiendo reconocido la falta de certeza sobre su eficacia, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) opinó que la empresa no tenía que demostrar que su medicamento fuera eficaz para permanecer en el mercado. Todo lo que necesitaba era que el CHMP no tuviera la certeza de que el medicamento no es eficaz, un principio que beneficia a las empresas y perjudica a los pacientes.

El riesgo conocido de daño hepático y de reacciones de hipersensibilidad graves —que el CMHP reconoció— no importa [1]. Las autoridades europeas de medicamentos han solicitado

que la empresa realice otro ensayo clínico “bien diseñado y con potencia suficiente”: los resultados se presentarán en marzo de 2027 [1]. Después de eso, el CHMP volverá a dar su opinión, que podría no favorecer la permanencia en el mercado de la *etifoxina*. Por mucho tiempo, los profesionales de la salud se han guiado por el principio: “Lo primero es no hacer daño” (a los pacientes). Para 2022, parece que las autoridades europeas de medicamentos preferirían “primero no hacer daño” a las farmacéuticas.

Referencias

1. European Commission “Commission implementing decision (...) concerning medicinal products for human use which contain the active substance “etifoxine” + “annexes” 24 March 2022: 17 pages.

Folcodina: alerta sanitaria: la EMA pide retirar del mercado varios medicamentos utilizados para la tos

H de Miguel

La Razón, 7 de diciembre de 2022

<https://www.larazon.es/sociedad/20221207/wpykdasgurf2haoaipcjgwk3e.html>

Los profesionales de la salud deben considerar alternativas de tratamiento adecuadas y aconsejar a los pacientes que dejen de tomar fármacos que contengan folcodina

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha recomendado la revocación de las autorizaciones de comercialización en la Unión Europea para los medicamentos que contienen folcodina ante el riesgo a desarrollar reacciones anafilácticas a un tipo de anestesia.

La folcodina se usa para tratar la tos no productiva (seca) en adultos y niños y, en combinación con otros principios activos, para el tratamiento de los síntomas del resfriado y la gripe. Funciona directamente en el cerebro, deprimiendo el reflejo de la tos al reducir las señales nerviosas que se envían a los músculos involucrados en la tos.

La revisión de este tipo de fármacos fue solicitada por la Agencia Francesa de Medicamentos (ANSM) tras los resultados preliminares de un estudio (ALPHO) realizado en Francia.

Los datos de esta investigación mostraron que el uso de folcodina en los 12 meses anteriores a la anestesia general con agentes bloqueadores neuromusculares (NMBA) puede provocar reacciones anafilácticas potencialmente mortales.

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC, por sus siglas en inglés) de la EMA, evaluó toda la evidencia disponible, incluidos los resultados finales del citado estudio, los datos de seguridad posteriores a la comercialización y la información enviada por terceros, como los profesionales de la salud.

El organismo europeo explica que no fue posible identificar medidas efectivas para minimizar el riesgo, ni identificar una población de pacientes para quienes los beneficios de la folcodina superen sus riesgos.

Por esa razón, concluye que los medicamentos que contienen este compuesto se están retirando del mercado de la UE y, por lo tanto, ya no estarán disponibles con receta o de venta libre.

Según indica la EMA, los profesionales sanitarios deben considerar alternativas de tratamiento adecuadas y aconsejar a los pacientes que dejen de tomar medicamentos que contengan folcodina.

Además, deben verificar si los pacientes programados para someterse a anestesia general con NMBA han usado algún fármaco con esta sustancia en el último año.

La folcofina es una sustancia que se lleva utilizando desde la década de 1950. En la UE, los medicamentos que la llevan están actualmente autorizados en Bélgica, Croacia, Francia, Irlanda, Lituania, Luxemburgo y Eslovenia, ya sea con receta médica o como medicamentos de venta libre. Se suelen comercializar en formato de jarabe. Las marcas comerciales con este compuesto son Dimetano, Biocalyptol y Broncalene.

Las recomendaciones del PRAC ahora se enviarán al Grupo de Coordinación para el Reconocimiento Mutuo y Procedimientos Descentralizados - Humanos (CMDh) para su consideración en su próxima reunión en diciembre de 2022.

Inhibidores de la PARP: se retira su indicación para el cáncer ovárico por aumentar el riesgo de muerte

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (1)

Tags: niraparib, Zejula, cáncer de ovario, cáncer de trompas de Falopio, el olaparib, Lynparza, rucaparib, Rubraca, QUADRA, SOLO-1, PAOLA-1, Clovis

Varias empresas han estado retirando la indicación de sus inhibidores de la PARP para tratar a las mujeres con cáncer de

ovario que ya han recibido muchos tratamientos previos, informa Medscape en una nota que resumimos a continuación [1].

El 14 de septiembre, GlaxoSmithKline (GSK) informó a los profesionales de la salud que retiraba la aprobación de niraparib

(Zejula) para el tratamiento de adultos con cáncer avanzado de ovario y trompas de Falopio o primario de peritoneo positivos para la deficiencia de recombinación homóloga (HRD positiva) en personas que ya habían recibido al menos otros tres tratamientos. GSK dijo que la retirada de niraparib "se hizo en consulta" con la FDA y se "basó en toda la información sobre los inhibidores de PARP en el contexto de tratamiento de última línea del cáncer de ovario", y afirmó que se había observado un "posible efecto perjudicial en la supervivencia global con otros inhibidores de PARP (no con el de GSK) en dos ensayos clínicos independientes aleatorizados y controlados activamente, y realizados en una población con cáncer de ovario avanzado BRCA mutante 3L+."

El 26 de agosto, AstraZeneca y Merck también retiraron voluntariamente, tras consultar con la FDA, el olaparib (Lynparza) para el tratamiento de mujeres con cáncer de ovario avanzado con mutación BRCA de línea germinal deletérea o presuntamente deletérea. Citaron "un posible efecto perjudicial sobre la supervivencia global" en comparación con el brazo de control de quimioterapia en un análisis de subgrupos del estudio de fase 3 SOLO3. SOLO3 es un estudio abierto, aleatorizado y controlado que solicitó la FDA para confirmar la eficacia y seguridad de olaparib, y encontró un 33% más de riesgo de muerte entre las mujeres que habían recibido tres o más líneas previas de quimioterapia y recibieron tratamiento con un inhibidor de PARP.

En junio, Clovis Oncology retiró su indicación de rucaparib (Rubraca) para el tratamiento de tercera línea o superior de pacientes con cáncer de ovario con mutación BRCA. Esta retirada se basó en los datos de supervivencia global en el ensayo clínico pivotal doble ciego ARIEL4. En este estudio, las mujeres tratadas con rucaparib tuvieron un riesgo de muerte 31,3%

superior en comparación con las que recibieron quimioterapia, en particular los pacientes con tumores resistentes al platino.

Según una nota publicada en Endpoints [2], los inhibidores de la PARP están diseñados para destruir las células cancerosas bloqueando una enzima que repara el ADN roto. Esta clase de fármacos ha demostrado enlentecer la progresión tumoral en diversos ensayos, entre ellos el estudio QUADRA (que probó el tratamiento con Zejula de GSK), con una tasa de respuesta objetiva del 24% que condujo a su aprobación para el tratamiento de última línea del cáncer de ovario. La mediana de la duración de la respuesta fue de 8,3 meses, según la FDA. Sin embargo, GSK señaló que se trataba de un ensayo de fase II, de un solo brazo, por lo que no ofrecía datos comparativos de supervivencia global o supervivencia libre de progresión.

En el congreso de la ESMO (septiembre de 2022), se presentaron datos de los estudios SOLO-1 y PAOLA-1, en los que se encontró un aumento clínicamente significativo de la supervivencia global, 7 y 5 años respectivamente, al usar los inhibidores de la PARP como tratamiento de primera línea en el mantenimiento de las mujeres con cáncer de ovario avanzado BRCAm y HRD+, respectivamente, tras la quimioterapia basada en platino. Estos estudios subrayan la eficacia de estos productos cuando se utilizan para el mantenimiento tras las primeras líneas de tratamiento [2].

Desde que obtuvieron la aprobación para el cáncer de ovario en fase avanzada en 2014 y 2019, respectivamente, Lynparza y Zejula han sido aprobados para indicaciones en fases más tempranas, incluso como terapias de mantenimiento de primera línea para ciertos grupos de mujeres en 2020. En cambio, Rubraca, de Clovis, aún no ha obtenido la aprobación como tratamiento de primera línea para el cáncer de ovario.

Inhibidores de PI3K: la FDA vigila dos oncológicos

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (1)

Tags: Copiktra, Pepaxto, leucemia linfocítica crónica, linfoma linfocítico de células pequeñas, OCEAN, HORIZON, Arzerra, Zydelig, parsaclisib, linfoma folicular, linfoma de la zona marginal, linfoma de células del manto

Angus Liu, en el artículo que resumimos a continuación [1] afirma que el departamento de oncología de la FDA ha endurecido sus medidas en torno a las aprobaciones aceleradas y ha insistido en que las empresas presenten datos de supervivencia global para que sus productos permanezcan en el mercado. La presión de la FDA ha logrado que algunas empresas retiren voluntariamente las indicaciones problemáticas.

Copiktra, el inhibidor de PI3K de Secura Bio, y Pepaxto, la primera terapia de Oncopeptides contra el cáncer hematológico se discutirán en una reunión del comité consultivo de la FDA. Copiktra se utiliza en el tratamiento de tercera línea de la leucemia linfocítica crónica (LLC) y del linfoma linfocítico de células pequeñas (SLL), y Pepaxto junto con la dexametasona se utilizan en el tratamiento de quinta línea del mieloma múltiple.

Sin embargo, en los ensayos confirmatorios, ambos fármacos han aportado datos preocupantes sobre su efecto en los pacientes.

Oncopeptides había decidido retirar voluntariamente Pepaxto del mercado estadounidense en octubre de 2021, pero cambió de opinión en enero 2022 al hacer análisis adicionales de los datos de supervivencia del estudio de fase 3 OCEAN.

En el análisis original de los datos de OCEAN, la combinación de Pepaxto con dexametasona se asoció a un aumento del 10% del riesgo de muerte en comparación con Pomalyst y dexametasona, en un grupo de pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario tras dos a cuatro líneas de tratamiento previo. Pepaxto obtuvo originalmente su aprobación acelerada el pasado mes de febrero en base a los datos del ensayo de fase 2 HORIZON, donde desencadenó una tasa de respuesta del 23,7% en un pequeño grupo de pacientes que habían recibido previamente al menos cuatro líneas de tratamiento.

La FDA ya había observado señales de seguridad para los inhibidores de PI3K, y Secura había retirado voluntariamente la indicación de Copiktra en el linfoma folicular de tercera línea. Sin embargo, Secura es renuente a retirar las aprobaciones completas como tratamiento de tercera línea para LLC y SLL que

obtuvo en 2018 gracias al ensayo DUO de fase 3 que mostraba que comparado con Arzerra de Novartis podía detener la progresión de la enfermedad o la muerte en pacientes que habían recibido al menos dos líneas previas de terapia.

Sin embargo, los resultados finales de supervivencia a cinco años de DUO mostraron lo que la FDA cree que es un "posible aumento del riesgo de muerte" entre los tratados con Copiktra. Los pacientes que tomaron Copiktra vivieron una media de 52,3 meses, frente a los 63,3 meses del grupo tratado con Arzerra. Esta diferencia se debe a los efectos secundarios de Copiktra.

Además de Copiktra, Gilead Sciences retiró a principios de año dos indicaciones de su inhibidor de la PI3K Zydelig -linfoma folicular y SLL- tras no alcanzar el umbral de resultados deseados en los ensayos confirmatorios.

En enero, Incyte anuló una solicitud de autorización acelerada para su inhibidor de la PI3K parsaclisib en el tratamiento del linfoma folicular, el linfoma de la zona marginal y el linfoma de

células del manto recidivantes o resistentes al tratamiento, después de que la FDA dejara claro que quería ver primero los datos de un ensayo de fase 3. Más tarde, la FDA hizo lo mismo con la solicitud de MEI Pharma para zandelisib, de Kyowa Kirin. Bayer también retiró la solicitud de Aliqopa para el linfoma no Hodgkin indolente.

Antes de los fármacos PI3K, la FDA había iniciado una revisión en todo el sector de las aprobaciones aceleradas concedidas a agentes inmuno-oncológicos PD-1/L1. En ese proceso, Merck, BMS, AstraZeneca y Roche retiraron varias indicaciones de sus fármacos, como las del cáncer de mama triple negativo, el cáncer de pulmón microcítico y el cáncer de vejiga, entre otros.

Fuente Original

1. Liu, Angus. Inhibidor de PI3K. FDA puts the microscope on 2 more cancer approvals without voluntary withdrawals. FiercePharma, 22 de julio de 2022 <https://www.fiercepharma.com/pharma/fda-puts-microscope-2-more-cancer-accelerated-approvals-without-voluntary-withdrawals>

Makena: un grupo de expertos de la FDA recomienda revocar la aprobación de un controvertido fármaco para prevenir el parto prematuro (FDA panel recommends revoking the approval of controversial drug for preterm births)

Lovelace Berkeley

NBC News, 19 de octubre de 2022

<https://www.nbcnews.com/health/health-news/fda-panel-says-drug-intended-stop-premature-birth-withdrawn-rcna52789>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (1)*

Tags: Clovis, parto prematuro, salud materna, estudio confirmatorio, FDA

El 19 de octubre, un grupo de asesores de la FDA votó a favor de retirar del mercado un medicamento para prevenir los partos prematuros, afirmando que se sigue dudando de que funcione.

La recomendación del Comité Asesor de Medicamentos Obstétricos, Reproductivos y Urológicos de la agencia, cerró con una votación de 14 a 1 una reunión de tres días sobre la evidencia proveniente de los ensayos clínicos que respaldan Makena, el único medicamento aprobado en EE UU para prevenir los partos prematuros.

La reunión contó con emotivos testimonios, entre ellos los de defensores que afirmaron que la retirada del fármaco podría agravar las desigualdades en materia de salud materna.

El comité votó tres cuestiones: si el fármaco es eficaz, si los datos de los ensayos respaldan su aprobación y si se debe seguir comercializando. El panel votó no a cada una de las preguntas.

"Sería injusto mantener el medicamento en el mercado y exponer a poblaciones especialmente vulnerables a una terapia ineficaz", afirmó el Dr. Mark Hudak, pediatra de la Facultad de Medicina de la Universidad de Florida en Jacksonville.

Según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), en EE UU, uno de cada diez nacimientos se produce antes de las 37 semanas de gestación. Las mujeres negras de EE UU corren mayor riesgo de sufrir esta complicación, que puede causar problemas crónicos de salud a los bebés durante toda su vida.

Makena es una hormona sintética que se administra semanalmente, normalmente a partir de las 16 semanas de embarazo.

La recomendación se basa en gran medida en los datos de un ensayo clínico realizado en 2019 con más de 1.500 mujeres que recibieron una inyección semanal de Makena a partir de las 16 semanas de embarazo, o un placebo. Según los resultados de este ensayo, el medicamento no logró reducir el riesgo de parto prematuro ni mejoró los indicadores de salud de los recién nacidos.

El voto del comité no significa que el fármaco sea retirado del mercado; esa decisión queda en manos de la FDA, que podría tomar su decisión final dentro de unos meses.

Sin embargo, la agencia ya había propuesto revocar la aprobación del fármaco.

El fármaco recibió la aprobación acelerada de la FDA en 2011, en base a los resultados de un ensayo clínico más pequeño con más de 500 mujeres, que parecía mostrar un beneficio. Sin embargo, la aprobación estaba condicionada a que el fabricante, AMAG Pharmaceuticals, llevara a cabo un ensayo adicional para demostrar que el fármaco funciona.

Cuando un ensayo realizado en 2019 demostró que el fármaco no aportaba beneficios, el mismo comité asesor de la FDA votó a favor de revocar la aprobación del fármaco.

Un año después, la FDA propuso retirar el fármaco del mercado, pero Covis Pharma, ahora fabricante de Makena, solicitó una audiencia adicional para exponer sus argumentos.

En las diapositivas que se publicaron antes de la reunión de esta semana, los científicos de la FDA no cambiaron su postura sobre el fármaco, afirmando que Makena no ha demostrado ser eficaz y expone a las mujeres a "graves riesgos", como coágulos sanguíneos, reacciones alérgicas y depresión.

Es más, "mantener la aprobación de Makena probablemente obstaculice el estudio de tratamientos más prometedores para el parto prematuro", escribieron los científicos de la FDA.

Durante la reunión de tres días, los representantes de la empresa sostuvieron que su medicamento sigue siendo una "herramienta esencial" para prevenir los partos prematuros.

La empresa propuso a los miembros del comité que la FDA mantuviera a Makena en el mercado mientras realizaba otro ensayo clínico que pudiera demostrar los beneficios del fármaco.

También propuso una retirada parcial del fármaco, de modo que sólo estuviera disponible para las mujeres con mayor riesgo de parto prematuro.

"Covis se compromete a trabajar con la agencia para considerar opciones adecuadas para nuevos estudios, incluyendo un ensayo clínico adecuadamente diseñado y bien controlado, un estudio observacional y la simplificación de la ficha técnica para centrar su indicación en los pacientes de más alto riesgo", dijo la compañía en un comunicado antes de la votación.

Makena, el único fármaco aprobado para prevenir los partos prematuros no ha demostrado ser eficaz y expone a las mujeres a "graves riesgos", según los científicos de la agencia.

melfalán flufenamida: **un fármaco aprobado contra el mieloma en el limbo tras una revisión negativa del comité asesor de la FDA** (*Approved myeloma drug in limbo after negative ODAC review*)

Mike Bassett

Medpage Today, 23 de septiembre de 2022

https://www.medpagetoday.com/hematologyoncology/myeloma/100898?xid=nl_mpt_morningbreak2022-09-26&eun=g1815039d0r

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (1)*

Tags: melfufflen, mieloma múltiple, OCEAN, HORIZON, aprobación acelerada, estudio confirmatorio, anticuerpo monoclonal

El comité asesor de la FDA para productos oncológicos (ODAC) votó el 22 de septiembre, por un margen decisivo de 14 a 2, que los beneficios del tratamiento no compensan los riesgos para los pacientes con enfermedad recidivante o refractaria. Esto en base a que los resultados del ensayo confirmatorio OCEAN [1] mostraran un mayor riesgo de mortalidad en los pacientes tratados ese fármaco.

Flufenamida melfalán (antes melflufen) había recibido la aprobación acelerada para tratar el mieloma múltiple en recaída o resistente al tratamiento en pacientes tratados con al menos cuatro líneas de terapia previas, incluyendo al menos un inhibidor del proteasoma, un inmunomodulador y un anticuerpo monoclonal dirigido contra CD38. Se le concedió la aprobación en base a los resultados en la respuesta global en el ensayo HORIZON [2].

"Un aspecto crítico de la aprobación acelerada es que hay que hacer ensayos de seguimiento que confirmen el beneficio inicial", dijo Mikkael Sekeres, del Sylvester Comprehensive Cancer Center de la Universidad de Miami, al explicar su voto en contra del fármaco.

"Por desgracia, en este caso, el ensayo de seguimiento fracasó", dijo Sekeres. "No sólo no mostró la magnitud del beneficio expuesto originalmente, sino que mostró que podría acarrear un mayor riesgo de muerte en los pacientes, con una toxicidad significativa".

"Sin duda se necesitan mejores fármacos, todos lo creemos, pero no deberíamos utilizar fármacos que en realidad podrían estar

perjudicando a los pacientes", afirmó el doctor Christopher Lieu, del Centro Oncológico de la Universidad de Colorado en Aurora, que también votó en contra del fármaco.

"Para mí, la respuesta es muy sencilla", afirmó. "Los datos no apoyan el uso de este agente en este momento".

Oncopeptides, la empresa que desarrolló el fármaco retiró el melfalán flufenamida del mercado a finales del año pasado tras la lectura de OCEAN y las conversaciones con la FDA, pero luego se retractó.

El día 22, la empresa argumentó que un análisis post hoc del estudio de fase III indicaba beneficios en determinados subgrupos, pero eso no bastó para convencer a los miembros del comité.

"En realidad, el análisis post hoc se debería utilizar para generar hipótesis, y no para la ficha técnica y la indicación de uso", dijo Lieu.

Este argumento tampoco convenció al personal de la FDA.

"No utilizamos subgrupos para definir indicaciones", dijo la doctora Nicole Gormley, de la Oficina de Enfermedades Oncológicas de la FDA.

"Con lo que se sabe actualmente, no habríamos concedido la aprobación acelerada al melflufen", dijo.

Referencias

- Schjesvold FH, Dimopoulos MA, Delimpasi S, Robak P, Coriu D, Legiec W, Pour L, Špička I, Masszi T, Doronin V, Minarik J, Salogub G, Alekseeva Y, Lazzaro A, Maisnar V, Mikala G, Rosiñol L, Liberati AM, Symeonidis A, Moody V, Thuresson M, Byrne C, Harmenberg J, Bakker NA, Hájek R, Mateos MV, Richardson PG,

Sonneveld P; OCEAN (OP-103) Investigators. Melflufen or pomalidomide plus dexamethasone for patients with multiple myeloma refractory to lenalidomide (OCEAN): a randomised, head-to-head, open-label, phase 3 study. *Lancet Haematol.* 2022

Feb;9(2):e98-e110. doi: 10.1016/S2352-3026(21)00381-1. Epub 2022 Jan 12. PMID: 35032434.
2. Bankhead C. Peptide-Drug Conjugate Active in R/R Myeloma — Responses in 29% of heavily treated patients with melflufen and dexamethasone. *MedPage Today* January 13, 2021

Moxetumomab pasudotox (Lumoxiti): **AstraZeneca no comercializará este producto en EE UU**

Salud y Fármacos

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2023; 26 (1)

Tags: Lumoxiti, leucemia de células pilosas, vemurafenib, ibrutinib, rituximab

Lumoxiti se utiliza como tratamiento de tercera línea para tratar la leucemia de células pilosas (HCL), y dejará de comercializarse en EE UU en julio de 2023, informa Endpoints [1].

AstraZeneca ha tomado esta decisión por la presencia de competencia, y afirma que su decisión "no refleja ninguna preocupación nueva sobre la seguridad o eficacia" de Lumoxiti, sino más bien los resultados de "una evaluación de la utilización" del medicamento y "la disponibilidad de otros tratamientos que se prescriben más ampliamente".

Otras opciones de tratamiento para los pacientes resistentes a dos tratamientos o más incluyen al vemurafenib con o sin rituximab,

como primera opción, y los tratamientos a base de ibrutinib. Otras opciones para la enfermedad progresiva después de la terapia de segunda línea incluyen bendamustina más rituximab, rituximab como agente único, esplenectomía u otras terapias en investigación.

La Comisión Europea retiró la autorización de comercialización al Lumoxiti en la UE el pasado mes de julio, a petición de AstraZeneca.

Documento Fuente

1. DeFeudis, Nicole. AstraZeneca to discontinue rare blood cancer drug in the US. Endpoints, 12 de enero de 2023.
<https://endpts.com/astrazeneca-to-discontinue-rare-blood-cancer-drug-in-the-us/>

Asociación entre la característica quirál y la retirada de fármacos por motivos de seguridad: Un análisis comparativo

(The association of chiral characteristic with drug withdrawal due to safety: A comparative analysis).

Aydin V, Bahar A, Vizdiklar C, Akici A.

Br J Clin Pharmacol. 2022; 1- 9. doi:10.1111/bcp.15486

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2023; 26 (1)

Tags: aquiral, enantiómero, mezcla quirál

Resumen

Objetivos. La quiralidad de los fármacos podría asociarse a problemas de seguridad, debido a variaciones farmacocinéticas o farmacodinámicas, interacciones o respuestas toxicológicas directas. Nuestro objetivo fue comparar el estado quirál de los fármacos disponibles con el de los fármacos que han sido retirados por reacciones adversas a medicamentos (RAM).

Métodos. Identificamos en la literatura los fármacos que se habían retirado por problemas relacionados con la seguridad (n = 391) para compararlos con todos los fármacos de moléculas pequeñas disponibles (n = 1.633). Analizamos su estado quirál y lo clasificamos como compuesto aquiral, mezcla quirál o enantiómero puro. Comparamos el tiempo medio de supervivencia (es decir, no retirada) y las tasas de retirada de los fármacos según su quiralidad, con una estratificación adicional según el año de lanzamiento, el nivel ATC-1 (Anatomical Therapeutic Chemical) y la ADR.

Resultados. Se identificó una mayor tasa de retirada entre los fármacos quirales (cociente de riesgo 2,1; IC 95%: 1,6-2,7) y en

las mezclas quirales (cociente de riesgo 2,6; IC 95%: 1,9-3,5) en comparación con la de los enantiómeros puros. Los enantiómeros puros tuvieron el mayor tiempo medio de supervivencia ($62,4 \pm 0,8$ años), seguidos por los fármacos quirales ($55,4 \pm 0,9$ años, $P < 0,01$) y las mezclas quirales ($52,4 \pm 1,4$ años, $P < 0,01$). Los enantiómeros puros tuvieron mayores tasas de supervivencia que las mezclas quirales que se lanzaron antes de 1941 ($P = 0,02$), en 1961-1980 ($P < 0,001$) o 1981-2000 ($P < 0,001$). Entre los medicamentos para el sistema nervioso, la tasa de retirada de los enantiómeros puros fue inferior (18,2%) a las de las mezclas quirales (35,1%, $P = 0,02$). Los enantiómeros puros experimentaron una tasa inferior de retirada que las mezclas quirales en las RAM hepatotóxicas ($P < 0,01$) y cardiovasculares ($P < 0,01$).

Conclusión. Nuestro estudio mostró una menor probabilidad de retirada para los enantiómeros puros en comparación con la de las mezclas quirales y los fármacos aquirales, que fue más notable para los lanzados en determinados periodos de tiempo y para varias RAM, incluyendo la hepatotoxicidad y la toxicidad cardiovascular.

Solicitudes y Cambios al Etiquetado/Ficha Técnica

Veinte años de inmunomoduladores dirigidos y biológicos: modificaciones postcomercialización de las fichas técnicas de los medicamentos aprobados por la FDA. (*Twenty years of targeted and biologic immunomodulatory drugs: Postmarketing modifications of drug labels approved by the US Food and Drug Administration*)

Berman J, Yavne Y, Edel Y, Elkayam O, Furer V, Shepshelovich D.

Mayo Clin Proc. 2022;97(8):1512-1522. doi: 10.1016/j.mayocp.2022.02.018

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (1)*

Tags: inmunomoduladores, anticuerpos monoclonales, trastornos reumatológicos, estudios postcomercialización, seguridad postcomercialización, eventos adversos, problemas inmunológicos

Resumen

Objetivo. Determinar el alcance y las características de los problemas de seguridad de los inmunomoduladores dirigidos y biológicos detectados en el periodo de poscomercialización

Métodos. Se realizaron búsquedas en Drugs@FDA para identificar a los fármacos inmunomoduladores aprobados entre el 1 de enero de 1998 y el 31 de diciembre de 2017. Las características de los estudios que apoyaron su aprobación, las vías regulatorias utilizadas y las modificaciones a la ficha técnica/etiquetado desde su aprobación hasta mayo de 2020 se obtuvieron de las fichas técnicas de los medicamentos.

Resultados. La cohorte de estudio incluyó a 31 fármacos, en su mayoría (n=23, 74%) anticuerpos monoclonales. Las indicaciones más frecuentes fueron para los trastornos reumatológicos (n=10, 32%). Se identificaron un total de 372 modificaciones a la etiqueta relacionadas con la seguridad postcomercialización, con una mediana de duración de 5 años (rango intercuartílico [IQR], 32 a 105 meses) tras la aprobación inicial. La mayoría de los fármacos se vieron afectados por

modificaciones en las advertencias y precauciones (n=25, 81%), 10 fármacos (32%) recibieron advertencias de recuadro negro, y 3 fármacos (10%) fueron retirados del mercado.

Los problemas de seguridad más frecuentes estuvieron relacionados con infecciones (n=109, 27%), seguidos de fenómenos inmunológicos (n=99, 24%). La mayor parte de la información provino de los informes postcomercialización de los programas de farmacovigilancia (n=205, 55%). Los fármacos aprobados por la FDA a través de vías regulatorias aceleradas (n=12, 39%) tuvieron más problemas de seguridad postcomercialización en comparación con los aprobados a través de la aprobación regular (15,5 vs 9,8 por fármaco, respectivamente), y el periodo entre la aprobación y la detección de problemas fue más largo (6 años; IQR, 38 a 111 meses, vs 4 años; IQR, 28 a 95 meses).

Conclusión. Los problemas de seguridad asociados a los fármacos inmunomoduladores biológicos y dirigidos se suelen identificar después de la comercialización, con intervalos de tiempo considerables tras la aprobación inicial. Los clínicos deben seguir de cerca las actualizaciones de los perfiles de seguridad de los fármacos inmunomoduladores y estar atentos a acontecimientos adversos no identificados previamente.

Donepezilo: prolongación del intervalo QT

Rev Prescrire 2022; 31 (243): 301

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (1)*

Tags: donepezilo, galantamina, rivastigmina, Reminyl, Exelon, bradicardia, desmayos, síncope, trastornos de la conducción cardíaca

En marzo de 2022, la Agencia francesa de Productos para la Salud (ANSM) anunció que el resumen de las características del producto (RCP) de los medicamentos de marca a base de *donepezilo* (Aricept u otras marcas) —un inhibidor de la colinesterasa que se usa para tratar la enfermedad de Alzheimer— llevarían una advertencia adicional sobre la prolongación del intervalo QT [1]. La prolongación del intervalo QT conlleva un riesgo de *torsades de pointes*, un tipo específico de taquicardia ventricular aguda que, en algunos casos, es mortal [2].

En 2021, un equipo japonés publicó los resultados de un estudio del intervalo QT en 57 pacientes mayores de 65 años con enfermedad de Alzheimer que estaban recibiendo tratamiento con *donepezilo*. Se había continuado el tratamiento durante 1,5 años, en promedio. En los pacientes que tomaban *donepezilo*, el intervalo QTc (es decir, el intervalo QT corregido por la frecuencia cardíaca) se extendió en 10 milisegundos en

promedio. En el 30% de estos pacientes, los autores consideraron que el intervalo QTc era “largo” (más de 450 milisegundos en los hombres y de 460 milisegundos en las mujeres) [3,4].

La *galantamina* (Reminyl u otras marcas) y la *rivastigmina* (Exelon u otras marcas) son inhibidores de la colinesterasa que también se han asociado a la prolongación del intervalo QT [5].

En la práctica, el *donepezilo*, al igual que la *galantamina* y la *rivastigmina*, expone a los pacientes a trastornos cardíacos conocidos que en ocasiones son graves o incluso mortales, incluyendo bradicardia, desmayos y síncope, y trastornos de la conducción cardíaca (bloqueo auriculoventricular). Estos efectos adversos, que se añaden a los gastrointestinales (incluyendo fuertes vómitos) y los neuropsiquiátricos, son desproporcionados dada la poca y corta eficacia clínica de estos medicamentos para tratar la enfermedad de Alzheimer [4,6].

Referencias

1. ANSM “Spécialités à base de donépézil (Aricept et génériques): Mise à jour de l’information produit concernant les troubles de la conduction cardiaque, incluant l’allongement de l’intervalle QTc et les torsades de pointes” 3 March 2022: 2 pages.

2. Prescrire Rédaction "Fiche E2d. Torsades de pointes médicamenteuses" and "Substances: anticholinestérasiques" Interactions Médicamenteuses Prescrire 2022.
3. Kuwahata S et al. "Effect of QT Prolongation in Patients Taking Cholinesterase Inhibitors (Donepezil) for Alzheimer's Disease" *Circ Rep* 2021; 3 (3): 115-121.
4. Prescrire Editorial Staff "Drug-induced QT prolongation, torsade de pointes and sudden cardiac death" *Prescrire Int* 2021; 30 (229): 208-214.
5. Malone K and Hancox JC "QT interval prolongation and Torsades de Pointes with donepezil, rivastigmine and galantamine" *Ther Adv Drug Saf* 2020; 11: 1-14.
6. Prescrire Editorial Staff "Towards better patient care: drugs to avoid in 2022: neurology" *Prescrire Int* 2022; 31 (234): 50-7-50-8.

La EMA confirma las medidas de precaución con los inhibidores de JAK

Naiara Brocal

Diario Médico, 15 de enero de 2023

<https://www.diariomedico.com/medicina/reumatologia/la-ema-confirma-las-medidas-de-precaucion-con-los-inhibidores-de-jak.html>

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha respaldado las recomendaciones ya anunciadas por el Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia (PRAC) para minimizar el riesgo de efectos secundarios graves que se ha asociado a los fármacos inhibidores de la quinasa Janus (JAK).

Las indicaciones se producen tras la revisión de los datos sobre seguridad disponibles para estos fármacos inhibidores de JAK y afectan a Xeljanz (tofacitinib), Olumiant (baricitinib), Cibinqo (abrocitinib), Jyseleca (filgotinib) y Rinvoq (upadacitinib). Estos medicamentos orales se utilizan en el tratamiento de múltiples enfermedades inflamatorias.

Los efectos secundarios identificados incluyen un mayor riesgo de eventos cardiovasculares y tromboembólicos, cáncer e infecciones graves.

Recomendaciones

El CHMP reafirma que, en determinados pacientes, estos medicamentos se prescriban solo si no hay alternativas adecuadas disponibles. Los pacientes con enfermedades inflamatorias para los que los inhibidores de JAK deben ser la última opción son los de 65 años o más, aquellos con mayor riesgo de eventos cardiovasculares graves (como infarto de miocardio o ictus), fumadores o ex grandes fumadores, y personas con un mayor riesgo de cáncer.

Asimismo, los inhibidores de JAK se deben usar con precaución en pacientes con factores de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa distintos a los mencionados anteriormente.

En aquellos pacientes con factores de riesgo en los que haya que usar inhibidores de la JAK, la EMA recomienda prescribir una dosis más baja en función del medicamento, la indicación y el factor de riesgo específico.

Asimismo, insta a los facultativos a tener una conversación con los pacientes respecto a los riesgos identificados con estos fármacos.

La EMA recuerda que si durante el tratamiento el paciente experimenta dolor u opresión en el pecho (que puede extenderse a brazos, mandíbula, cuello y espalda), dificultad para respirar, sudor frío, aturdimiento, mareos repentinos, debilidad en brazos y piernas o dificultad para hablar debe solicitar ayuda médica de inmediato.

Por último, especialmente en los pacientes con riesgo de cáncer de piel, recomienda a pacientes y profesionales sanitarios llevar a cabo exámenes periódicos de la piel para detectar posibles signos de la enfermedad.

Revisión

La agencia reguladora explica que los resultados de la revisión de seguridad de estos fármacos concluyen que, en comparación con los medicamentos biológicos inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF), los inhibidores de JAK se asocian a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares mayores, tromboembolismo venoso, cáncer, infecciones graves y mortalidad por todas las causas.

La revisión incluyó los resultados finales del ensayo clínico Oral Surveillance con tofacitinib (Xeljanz) en pacientes con artritis reumatoide y factores de riesgo cardiovascular, que encontró un mayor riesgo de estos eventos con Xeljanz que con el tratamiento con el anti-TNF.

Además, los hallazgos preliminares de un estudio observacional (B023) con baricitinib (Olumiant) también sugieren un mayor riesgo de eventos cardiovasculares mayores y tromboembolismo venoso en pacientes con artritis reumatoide tratados con el inhibidor de JAK en comparación con aquellos tratados con el anti-TNF.

Durante su revisión, la EMA contó con el asesoramiento de un grupo de expertos reumatólogos, dermatólogos, gastroenterólogos y representantes de pacientes.

Efecto de clase

La EMA concluye que los riesgos identificados se aplican a todos los inhibidores de JAK aprobados para el tratamiento de trastornos inflamatorios crónicos: artritis reumatoide, artritis psoriásica, artritis idiopática juvenil, espondiloartritis axial, colitis ulcerosa, dermatitis atópica y alopecia areata.

Preguntado sobre la decisión de considerar estos riesgos un efecto de clase, Federico Díaz González, director de la Unidad de Investigación de la Sociedad Española de Reumatología (SER), explicaba a este medio ante "un peso de la evidencia tan grande" como el aportado por el Oral Surveillance, "la agencia europea ha actuado de forma lógica y garantista en cuanto a la seguridad".

La información que acompaña a estos medicamentos se actualizará con las nuevas recomendaciones y advertencias. Además, también se revisarán los materiales educativos dirigidos a pacientes y profesionales de la salud.

Nota de Salud y Fármacos. Nicole DeFeudis, en una nota publicada en Endpoints [1] añadió: Al igual que en el Reino

Unido, en EE.UU. se ha emitido una advertencia específica para los fumadores (incluyendo los exfumadores), las personas con riesgo de padecer problemas cardíacos y los enfermos de cáncer. Sin embargo, a diferencia del Reino Unido, la FDA ha restringido "todos los usos aprobados" a los pacientes que no hayan respondido a uno o más bloqueantes del TNF.

Reacciones Adversas

Para actualizar los datos de mortalidad en el ensayo FOURIER sobre los resultados cardiovasculares de evolocumab en pacientes con enfermedad cardiovascular: un reanálisis basado en la información que tienen las agencias reguladoras
(*Restoring mortality data in the FOURIER cardiovascular outcomes trial of evolocumab in patients with cardiovascular disease: a reanalysis based on regulatory data*)

Erviti J, Wright J, Bassett K, et al

BMJ Open 2022;12:e060172. doi: 10.1136/bmjopen-2021-060172 (de libre acceso en inglés)

<https://bmjopen.bmj.com/content/12/12/e060172>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (1)*

Tags: inhibidor de la PCSK9, reanálisis de los datos de los ensayos clínicos, FOURIER, RIAT

Objetivo. El ensayo FOURIER mostró el beneficio del inhibidor de la PCSK9, el evolocumab, frente a placebo en los resultados cardiovasculares de los pacientes con enfermedad cardiovascular. Sin embargo, observamos algunas incoherencias entre la información del Informe del Estudio Clínico (Clinical Study Report o CSR) y la publicación de los resultados del ensayo primario de 2017. Nuestro objetivo fue restablecer los datos de mortalidad del ensayo FOURIER utilizando la información de las narrativas sobre las muertes que se mencionaron en el CSR.

Métodos. Se compararon los datos de mortalidad de la publicación de resultados primarios con los del CSR. Cuando hubo discrepancia entre las fuentes, un comité independiente realizó una lectura ciega y estableció la causa de muerte según la información contenida en las narrativas del CSR.

Resultados. En 360/870 muertes (41,4%), la causa de la muerte adjudicada por el comité de eventos clínicos de FOURIER difería de la declarada por el investigador clínico local. Al comparar la información del CSR con la publicación de resultados primarios de 2017, encontramos 11 muertes más por infarto de miocardio en el grupo de evolocumab (36 frente a 25) y 3 muertes menos en el grupo de placebo (27 frente a 30, respectivamente).

En el CSR, el número de muertes por insuficiencia cardíaca en el grupo evolocumab fue casi el doble que en el grupo placebo (31

frente a 16). Aunque en el análisis original del ensayo no se separó la evaluación de las muertes cardíacas de las muertes vasculares, tras la readjudicación, observamos que las muertes cardíacas fueron numéricamente, pero no significativamente, mayores en el grupo que recibió evolocumab (113) que en el grupo placebo (88; riesgo relativo [RR] 1,28; IC del 95%: 0,97 a 1,69; $p = 0,078$), mientras que las muertes vasculares no cardíacas fueron similares en ambos grupos (37 en cada uno; RR 1,00; IC del 95%: 0,63 a 1,58; $p = 0,999$). El cociente de riesgo notificado para la mortalidad cardiovascular en el análisis del ensayo original fue de 1,05 (IC del 95%: 0,88 a 1,25); tras la readjudicación, se observó un aumento relativo mayor (aunque no significativo) de la mortalidad cardiovascular en el grupo que recibió tratamiento con evolocumab (RR 1,20; IC del 95%: 0,95 a 1,51; $p = 0,13$).

Conclusión. Tras la readjudicación, en el ensayo FOURIER, las muertes de origen cardíaco fueron numéricamente superiores en el grupo tratado con evolocumab que en el grupo placebo, lo que sugiere un posible daño cardíaco. El ensayo se concluyó antes de lo establecido, y en ese momento se observó un mayor riesgo, no significativo, de mortalidad cardiovascular con evolocumab, que fue numéricamente mayor en nuestra readjudicación. Hay que hacer un restablecimiento completo de los datos del ensayo FOURIER. Mientras tanto, los clínicos deben mostrarse escépticos a la hora de prescribir evolocumab a pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida.

Úlceras cutáneas provocadas por medicamentos

Rev Prescrire 2022; 31 (241): 244-245

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (1)*

Tags: inhibidores del VEGF, factor de crecimiento del endotelio vascular, nicorandil, inhibidores del FNT-alfa, inmunosupresores, citotóxicos, hidroxycarbamida, hidroxiurea

- Entre los medicamentos que se sabe que causan úlceras cutáneas se encuentran principalmente los antineoplásicos

inhibidores del VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular), el *nicorandil*, los inhibidores del FNT-alfa y otros inmunosupresores, y los citotóxicos. Se han sugerido otros medicamentos que pueden tener estos efectos, pero aún se deben estudiar.

Las úlceras cutáneas son lesiones que se forman por la pérdida de tejido epidérmico o, en ocasiones, de capas más profundas de la piel [1]. A veces se curan con lentitud y pueden generar dolor e infecciones, que a menudo requieren cuidados a largo plazo y, en algunos casos, intervenciones quirúrgicas [1-3].

Un equipo francés estudió los informes de úlceras cutáneas atribuidas a medicamentos que se registraron en la base de datos de farmacovigilancia de la OMS o se publicaron en la base de datos bibliográficos Medline. Hasta marzo de 2020, se identificaron y analizaron aproximadamente 25.000 informes y 814 publicaciones [2,4]. Los investigadores compararon la proporción de informes que mencionan a las úlceras cutáneas y a los fármacos implicados. Se excluyeron los casos de pacientes que estaban tomando varios medicamentos y los casos en los que había sesgo por indicación o sesgo protopático. Después, los autores compararon los resultados con los resúmenes de las características del producto (RCP) de Europa y EE UU, y con los efectos conocidos de los medicamentos en cuestión [4].

Medicamentos ya conocidos: nicorandil, hidroxycarbamida (hidroxiurea), etc. Este estudio destacó algunos medicamentos que ya se sabía que causan úlceras cutáneas crónicas, en particular el *nicorandil* (Ikorel u otras marcas), un antianginoso relacionado con los derivados de nitrato que causa úlceras mucocutáneas, y la *hidroxycarbamida* (*hidroxiurea*), un citotóxico que causa úlceras especialmente en las piernas [4,5].

A estos los siguen los medicamentos oncológicos, en particular los que tienen un efecto inhibidor del VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular), como el *bevacizumab* (Avastin u otras marcas), el *cabozantinib* (Cabometyx), el *lenvatinib* (Lenvima), el *pazopanib* (Votrient), el *regorafenib* (Stivarga), el *sorafenib* (Nexavar u otras marcas) y el *sunitinib* (Sutent u otras marcas), y también los inhibidores de EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico) como el *erlotinib* (Tarceva) [4,5].

También están implicados algunos inmunosupresores, como el *tacrolimus* (inhibidor de la calcineurina) (Prograf u otras marcas), el *everolimus* (Afinitor, Votubia) y *sirolimus* (Rapamune) (inhibidores del complejo mTOR), los inhibidores del FNT-alfa como el *adalimumab* (Humira u otras marcas) y el *etanercept* (Enebreil u otras marcas), y los corticoesteroides sistémicos o tópicos, que se sabe que tienen un efecto nocivo sobre la cicatrización [4].

Entre los otros medicamentos observados figuran la *pentazocina* (un opioide que ya no se comercializa en Europa), la *canagliflozina* (Invokana, un medicamento que reduce la glucosa) y el *metotrexato* (un citotóxico antimetabolito que es un medicamento de referencia en oncología y que también se usa como inmunosupresor para algunas enfermedades autoinmunes) [4-8].

Una señal para otros 13 medicamentos. Los autores consideraron que su metodología también reveló señales con otros 13 medicamentos con un riesgo hasta ahora desconocido de úlceras cutáneas. Estos medicamentos fueron:

- oncológicos: *afatinib* (Giotrif, un inhibidor del EGFR), *ibrutinib* (Imbruvica, un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton) y *mitomicina* (un citotóxico alquilante);

- inmunosupresores: *teriflunomida* (Aubagio), *tofacitinib* (Xeljanz, un inhibidor de la Janus quinasa), *lenalidomida* (Revlimid u otras marcas) y *talidomida* (Thalidomide BMS u otras marcas);
- interferones alfa y beta;
- *ácido alendrónico* (Fosamax u otras marcas, un bifosfonato);
- *rofecoxib* (anteriormente Vioxx, un antiinflamatorio no esteroide);
- *ocrelizumab* (Ocrevus, un anti-CD20); y
- *digoxina* (un cardiotónico) [4].

Los autores enfatizaron la importancia de realizar estudios farmacoepidemiológicos para confirmar o refutar las señales de estos 13 medicamentos.

Varios mecanismos propuestos. Se han propuesto varios mecanismos, como: inhibición de la angiogénesis (con los antineoplásicos inhibidores de VEGF), trastornos de la cicatrización (con los medicamentos citotóxicos que inhiben la proliferación celular) y reducción de la irrigación sanguínea debido a trastornos vasculares de la macrocirculación y la microcirculación [1,4,6]. Algunos medicamentos causan úlceras directamente, como el *nicorandil* [1,9].

En la práctica, a pesar de las limitaciones metodológicas, este estudio hace una contribución valiosa al demostrar que el número de medicamentos que conllevan un riesgo de úlceras cutáneas persistentes o crónicas es mucho mayor que lo que se creía. En el caso de las úlceras cutáneas, sobre todo las crónicas, deberíamos preguntarnos: “¿podría ser causada por un medicamento?”. Enviar informes de los casos a los centros de farmacovigilancia ayudará a mejorar el conocimiento sobre este asunto, incluso cuando involucren medicamentos que se han usado durante mucho tiempo.

Referencias seleccionadas de la búsqueda en la literatura de Prescricia

1. Petersen MJ et al. “Approach to the differential diagnosis of leg ulcers” UpToDate. www.uptodate.com accessed 17 March 2022: 50 pages.
2. Duron D et al. “Drug-induced skin ulcers: A combined disproportionality analysis using data from Medline and VigiBase” *Fundam Clin Pharmacol* 2021; 35 (suppl 1): 17-18 (abstract C0-007).
3. Evans K et al. “Overview of treatment of chronic wounds” UpToDate. www.uptodate.com accessed 17 March 2022: 42 pages.
4. Duron D et al. “Drug-induced skin ulcers: A disproportionality analysis from the WHO pharmacovigilance database” *J Am Acad Dermatol* 2021; 85 (1): 229-232 + supplements: 22 pages.
5. Prescrire Rédaction “Fiche E3b. Retards de cicatrization médicamenteux” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2022.
6. Prescrire Rédaction “Retards de cicatrization causés par des médicaments” *Rev Prescrire* 2012; 32 (350): 911-916.
7. Prescrire Editorial Staff “Cutaneous ulceration with methotrexate” *Prescrire Int* 2003; 12 (64): 59-60.
8. Prescrire Editorial Staff “Analgesia for terminally ill adult patients. Preserve quality of life” *Prescrire Int* 2011; 20 (121) : 268-273.
9. Prescrire Rédaction “Ulcerations cutanées; rôle du nicorandil reconnu tardivement” *Rev Prescrire* 2018; 38 (419): 671-672.

AINE en niños: insuficiencia renal aguda

Rev Prescrire 2022; 31 (243): 299

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (1)***Tags: nefrotoxicidad, insuficiencia renal, ibuprofeno**

Una revisión sistemática con metaanálisis publicada en 2021 aporta información sobre la nefrotoxicidad de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en niños [1].

Se seleccionaron siete estudios que informaron el riesgo de insuficiencia renal aguda en niños hospitalizados que recibían un AINE por diferentes trastornos: cuatro estudios de casos y controles, y tres estudios de cohorte para un total de aproximadamente 55.000 niños. Hubo un aumento estadísticamente significativo del riesgo de insuficiencia renal aguda en los niños expuestos a un AINE en comparación con los no expuestos: riesgo relativo estimado (RR) de 1,5 con un intervalo de confianza de 95% (IC95) de 1,3 a 1,9. El análisis de subgrupo de los niños expuestos a *ibuprofeno* mostró un aumento similar del riesgo. Los autores de la revisión sistemática no proveyeron detalles sobre las posibles secuelas o complicaciones.

Los AINE conllevan un riesgo de insuficiencia renal aguda en los pacientes que tienen factores de riesgo, que suele ser es una insuficiencia renal prerrenal (funcional) [2]. La mayoría de los

estudios epidemiológicos se han realizado en adultos mayores o en aquellos con una insuficiencia renal preexistente. Este riesgo también se ha demostrado en adultos jóvenes sanos, cuando hacen ejercicio físico intenso en un ambiente con temperaturas elevadas [3]. En casos más raros, los AINE también conllevan un riesgo de insuficiencia renal aguda provocada por un mecanismo inmunoalérgico [3].

En la práctica, al igual que en los adultos, los AINE conllevan un riesgo de insuficiencia renal aguda en los niños. Se debería informar a los pacientes que toman un AINE sobre la importancia de mantenerse bien hidratados. También es mejor evitar el uso simultáneo de nefrotóxicos.

Referencias

1. Gong J et al. "Nonsteroidal antiinflammatory drugs associated acute kidney injury in hospitalized children: A systematic review and meta-analysis" *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2022; 31 (2): 117-127.
2. Prescrire Rédaction "AINS" Interactions Médicamenteuses Prescrire 2022.
3. Prescrire Editorial Staff "NSAIDs: nephrotoxicity in young, healthy adults" *Prescrire Int* 2019; 28 (210): 298.

Denosumab: la FDA investiga el riesgo de hipocalcemia grave en pacientes en diálisis que reciben el medicamento para la osteoporosis Prolia

(FDA investigating risk of severe hypocalcemia in patients on dialysis receiving osteoporosis medicine Prolia [denosumab])
FDA, 22 de noviembre de 2022

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-investigating-risk-severe-hypocalcemia-patients-dialysis-receiving-osteoporosis-medicine-prolia>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (1)***Tags: enfermedad renal, insuficiencia renal, osteoporosis, hipocalcemia, metabolismo de los huesos**

La FDA está investigando el riesgo de hipocalcemia severa con desenlaces graves, incluyendo hospitalización y muerte, en pacientes con enfermedad renal avanzada en diálisis que están siendo tratados con el medicamento para la osteoporosis Prolia (denosumab). Nuestra revisión de los resultados provisionales de un estudio de seguridad que estamos realizando de Prolia sugiere un mayor riesgo de hipocalcemia, o niveles bajos de calcio en la sangre, en pacientes con enfermedad renal avanzada. Los resultados preliminares de otro estudio interno de la FDA que investiga más a fondo la hipocalcemia en pacientes en diálisis tratados con Prolia muestran un riesgo sustancial con resultados graves, incluyendo hospitalización y muerte.

Debido a la frecuencia y gravedad de estos riesgos, estamos alertando a los profesionales de la salud y a los pacientes acerca de ellos y seguimos evaluando este posible problema de seguridad con el uso de Prolia en pacientes con enfermedad renal avanzada, en particular aquellos en diálisis. Comunicaremos nuestras conclusiones y recomendaciones finales cuando hayamos completado nuestra revisión o tengamos más información para compartir.

Los pacientes no deben interrumpir el tratamiento con Prolia sin consultar antes a su profesional de salud, ya que su interrupción puede empeorar el estado de los huesos. Hable con su médico sobre cualquier duda que pueda tener, incluyendo posibles tratamientos alternativos. Informe a su médico si experimenta cualquier síntoma de niveles bajos de calcio en sangre, como hormigueo o entumecimiento inusual en manos, brazos, piernas o pies; espasmos o calambres musculares dolorosos; espasmos en la laringe o pulmones que causen dificultad para respirar; vómitos; convulsiones; o ritmo cardíaco irregular.

Los profesionales de la salud deben tener en cuenta el riesgo de hipocalcemia cuando los pacientes en diálisis utilizan Prolia. Cuando se utiliza Prolia en estos pacientes, la administración de suplementos adecuados de calcio y vitamina D y la monitorización frecuente del calcio en sangre, posiblemente con más frecuencia de la que ya se está realizando, pueden ayudar a disminuir la probabilidad o la gravedad de estos riesgos. Aconseje a los pacientes en diálisis que busquen ayuda inmediatamente si experimentan síntomas de hipocalcemia.

Prolia es un medicamento de venta con receta aprobado en junio de 2010 para tratar a mujeres posmenopáusicas con osteoporosis y alto riesgo de fractura ósea. Prolia se aprobó posteriormente para tratar a hombres con osteoporosis, osteoporosis inducida por glucocorticoides, pérdida ósea en hombres que reciben terapia de

privación de andrógenos para el cáncer de próstata y en mujeres que reciben terapia con inhibidores de la aromataza para el cáncer de mama. Prolia actúa bloqueando una proteína llamada RANK (receptor activador del factor nuclear kappa beta) y ayuda a impedir que las células óseas llamadas osteoclastos descompongan el hueso en el organismo. Un profesional de la salud administra Prolia mediante inyección una vez cada seis meses.

Cuando la FDA aprobó Prolia por primera vez, exigimos al fabricante, Amgen, que realizara un estudio de seguridad a largo plazo en mujeres con osteoporosis posmenopáusica y en hombres con osteoporosis. Nuestra revisión de los resultados provisionales de este estudio de seguridad en curso sugiere un mayor riesgo de

hipocalcemia entre los pacientes con enfermedad renal avanzada tratados con Prolia. Además, los informes de acontecimientos adversos presentados a la FDA mostraron que se está produciendo hipocalcemia grave y sintomática, incluyendo hospitalización y muerte, en pacientes con enfermedad renal avanzada tratados con Prolia. Los resultados preliminares de otro estudio interno de la FDA que investiga el riesgo de hipocalcemia sugieren que los pacientes en diálisis tratados con Prolia corren un riesgo sustancial de hipocalcemia grave y sintomática, incluyendo hospitalización y muerte.

Instamos a los profesionales de la salud y a los pacientes a que informen al programa MedWatch de la FDA sobre los efectos secundarios relacionados con Prolia u otros medicamentos.

Desloratadina: convulsiones en niños

Rev Prescrire 2022; 31 (242): 274

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2023; 26 (1)

Tags: antihistamínicos, loratadina, cetirizina, Aerius, epilepsia

Las convulsiones son un efecto adverso conocido de muchos antihistamínicos, como la *loratadina* y la *cetirizina* [1]. A finales de 2021, se publicaron los resultados de un estudio epidemiológico que evaluó el vínculo entre el uso de otro antihistamínico, la *desloratadina* (Aerius u otras marcas), y las convulsiones. Este estudio se hizo a la solicitud de la EMA en 2013, después de que se informaran casos de convulsiones en niños [2].

La exposición a la *desloratadina* se estimó con los datos de reembolsos. El estudio incluyó a aproximadamente 1.800.000 pacientes que no tenían antecedentes de epilepsia y que habían recibido un primer reembolso por *desloratadina* en Dinamarca, Finlandia, Noruega o Suecia entre 2001 y 2015. El riesgo de una primera convulsión se comparó entre los períodos de exposición a la *desloratadina* y los períodos sin exposición; los pacientes actuaron como sus propios controles. La edad promedio de los pacientes fue de 29,5 años, y el 20% eran niños de entre 0 y 5 años.

Después de ajustar por varios factores de confusión, la incidencia de los primeros episodios de convulsiones se estimó en 31,6 por cada 100.000 pacientes por año durante la exposición a la *desloratadina* frente a 21,7 sin exposición a este antihistamínico, es decir, un riesgo relativo (RR) estimado de 1,5 con un intervalo de confianza del 95% (IC95) de 1,3 a 1,6. El aumento del riesgo pareció ser mayor en los niños de 0 a 5 años (RR=1,9; IC95: 1,7 a 2,1).

En la práctica, estos resultados ilustran que el uso de antihistamínicos no se debería tomar a la ligera, sobre todo en los niños pequeños, que corren un mayor riesgo de padecer convulsiones.

Referencias

1. Prescrire Rédaction “Loratadine et desloratadine” and “Cétirizine et lévocétirizine” Interactions Médicamenteuses *Prescrire* 2022.
2. Ersboll AK et al. “Desloratadine exposure and incidence of seizure: a Nordic post-authorization safety study using a new-user cohort study design, 2001-2015” *Drug Saf* 2021; 44: 1231-1242.

Dupilumab (Dupixent ▼): riesgo de reacciones adversas oculares y necesidad de tratamiento rápido

(Risk of ocular adverse reactions and need for prompt management)

MHRA, 29 de noviembre de 2022

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/dupilumab-dupixentv-risk-of-ocular-adverse-reactions-and-need-for-prompt-management>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2023; 26 (1)

Tags: conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, prurito ocular, blefaritis, ojo seco, queratitis, queratitis ulcerosa, problemas oftalmológicos

Los profesionales de la salud que prescriban dupilumab deben estar alerta por los riesgos de reacciones oculares. La aparición de nuevos síntomas oculares o su empeoramiento requiere una revisión inmediata. Cuando proceda, hay que remitir al paciente a un examen oftalmológico.

Consejos para los profesionales de la salud:

- el dupilumab se asocia frecuentemente con casos de conjuntivitis y conjuntivitis alérgica, prurito ocular, blefaritis y

ojo seco, y con casos infrecuentes de queratitis y queratitis ulcerosa, especialmente en pacientes con dermatitis atópica

- estén alerta ante los riesgos de reacciones oculares y revisen con prontitud la aparición o el empeoramiento de nuevos síntomas oculares, remitiendo a los pacientes a un examen oftalmológico cuando proceda
- los cambios bruscos de visión o dolor ocular fuerte que no se resuelve justifican una revisión urgente
- comente con los pacientes o sus cuidadores la posibilidad y los síntomas de los efectos secundarios oculares al iniciar el

tratamiento con dupilumab, incluyendo los síntomas de conjuntivitis y sequedad ocular (que también pueden incluir lagrimeo paradójico), queratitis y queratitis ulcerosa

- aconseje a los pacientes que informen rápidamente a su profesional de la salud sobre la aparición o empeoramiento de los síntomas oculares para que se pueda iniciar el tratamiento adecuado - aconseje a los pacientes que no autogestionen los síntomas oculares
- asegúrese de que los pacientes que desarrollen conjuntivitis u ojo seco que no se resuelva tras recibir el tratamiento inicial, o los pacientes con signos y síntomas sugestivos de queratitis (especialmente dolor ocular y cambios en la visión), se sometan a un examen oftalmológico, según proceda
- las organizaciones nacionales especializadas pertinentes están elaborando una guía basada en el consenso de expertos del Reino Unido sobre el tratamiento de las personas con trastornos de la superficie ocular relacionados con dupilumab
- recordamos a los profesionales de la salud que el tralokinumab (Adtralza ▼), otro inhibidor de la interleucina-13 autorizado recientemente para la dermatitis atópica, también se asocia a casos frecuentes de conjuntivitis y conjuntivitis alérgica, así como a casos infrecuentes de queratitis, y que los pacientes tratados con tralokinumab que desarrollen una conjuntivitis

que no se resuelve tras el tratamiento estándar deben someterse a un examen oftalmológico

- notifique cualquier sospecha de reacción adversa asociada a dupilumab o tralokinumab en una Tarjeta Amarilla.

Consejos que los profesionales de la salud deben dar a los pacientes o a sus padres y cuidadores:

- dupilumab se ha relacionado con efectos secundarios que afectan al ojo, especialmente en pacientes con eczema atópico (dermatitis atópica)
- la mayoría de los efectos secundarios oculares son leves, pero algunos pueden llegar a ser graves si no se tratan adecuadamente. No intente tratar por sí mismo los problemas oculares nuevos o que empeoren - busque ayuda médica
- consulte inmediatamente a su médico u a otro profesional de la salud si tiene algún problema ocular nuevo o que empeora, como lagrimeo, picor, enrojecimiento, hinchazón, sequedad ocular, sensación de tener los ojos arenosos o sensación de tener un cuerpo extraño en el ojo
- si experimenta dolor ocular fuerte que no cede, o cambios en la visión, es importante que hable con su médico sin demora

Inhibidores de los puntos de control inmunitario: trastornos cardiovasculares

Rev Prescrire 2022; 31 (240): 215

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2023; 26 (1)

Tags: anti-PD-1, nivolumab, Opdivo, pembrolizumab, Keytruda, cemiplimab, Libtayo, atezolizumab, Tecentriq, avelumab, Bavencio, durvalumab, Imfinzi, anti-CTLA-4, ipilimumab Yervoy, tremelimumab, anti-PD-L1

En 2021, un equipo publicó un estudio que procuraba cuantificar los efectos adversos cardiovasculares de los inhibidores de los puntos de control inmunitario. Hicieron una revisión sistemática con metaanálisis de los ensayos clínicos aleatorizados — publicados o no— que incluyeron al menos un grupo de pacientes que hubiera recibido uno de estos medicamentos. Se seleccionaron 48 ensayos clínicos, que abarcaban a unos 30.000 pacientes. Dependiendo del ensayo clínico, la edad promedio de los pacientes fue de 51 a 74 años, con un seguimiento de 7 a 33 meses [1].

Los inmunoestimulantes que inhiben los puntos de control inmunitario se usan para tratar varios tipos de cáncer. Incluyen a: los anti-PD-1 (muerte celular programada 1) *nivolumab* (Opdivo), *pembrolizumab* (Keytruda) y *cemiplimab* (Libtayo); los anti-PD-L1 (ligando PD-1) *atezolizumab* (Tecentriq), *avelumab* (Bavencio) y *durvalumab* (Imfinzi); y los anti-CTLA-4 *ipilimumab* (Yervoy) y *tremelimumab* (no se comercializa en Europa) [2,3].

Según los resultados de esta revisión sistemática, algunos efectos adversos cardíacos fueron más frecuentes en los grupos tratados con un inhibidor de los puntos de control inmunitario, incluyendo: miocarditis (riesgo relativo estimado [RR] de 4,5;

intervalo de confianza de 95% [IC95]: 1,6 a 12,5); pericarditis (RR=2,2; IC95: 1,4 a 3,3); insuficiencia cardíaca (RR=2; IC95:1,4 a 2,9); ACV (RR=1,6; IC95: 1,1 a 2,2); e infarto del miocardio, shock cardiogénico y muerte cardiovascular (RR=1,5 para cada uno; IC95: 1 a 2,3) [1]. El aumento absoluto del riesgo es, aproximadamente, de 3 a 20 episodios cardíacos por cada 1.000 pacientes expuestos. La hiperlipidemia también fue más frecuente en los grupos tratados con inhibidores de los puntos de control inmunitario. Los autores señalan que es posible que se estén subestimando estas incidencias. Por ejemplo, en los informes publicados de los ensayos clínicos, se suelen omitir los efectos adversos que no son graves y ocurren con una frecuencia menor al 5%, y no hay una metodología de consenso para controlar los efectos adversos cardíacos durante los ensayos clínicos con tratamientos para el cáncer [1].

A finales de 2021, el resumen europeo de las características del producto (RCP) de los medicamentos en cuestión solo mencionan un subconjunto de estos trastornos. Por ejemplo, el RCP del *nivolumab* y el *pembrolizumab* no mencionan el accidente cerebrovascular (ACV), el infarto del miocardio o la insuficiencia cardíaca [4,5].

En la práctica, estos efectos adversos cardíacos, ya sean de origen inmunitario o de otro origen, exigen un control electrocardiográfico y clínico de los pacientes que reciben estos tratamientos.

Referencias

1. Dolladille C et al. “Cardiovascular immunotoxicities associated with immune checkpoint inhibitors: a safety meta-analysis” *Eur Heart J* 2021; 16 pages + suppl. 32 pages.
2. Prescrire Rédaction “anti-PCD-1 et anti-PCD-L1: nivolumab, etc.” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2022.

3. Prescrire Editorial Staff “Immunostimulatory immune checkpoint inhibitors: toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson syndrome” *Prescrire Int* 2022; 31 (234): 47.
4. European Commission “SPC-Opdivo” 9 November 2021.
5. European Commission “SPC-Keytruda” 20 November 2021.

Latanoprost y otros “prost” en colirios: abortos espontáneos*Rev Prescrire* 2022; 31 (241): 247Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2023; 26 (1)**Tags: bimatoprost, Lumigan, latanoprost, Xalatan, travoprost, Travatan, tafluprost.**

En 2022, un equipo japonés publicó un análisis de los informes de abortos espontáneos atribuidos a análogos de la prostaglandina F2 alfa en colirios, que se registraron en la base de datos de farmacovigilancia de EE UU (FAERS) hasta el 2018 y en la base de datos japonesa (Jader) hasta el 2019 [1]. Los análogos de la prostaglandina F2 alfa en colirios están autorizados para tratar la presión intraocular elevada e incluyen al *bimatoprost* (Lumigan u otras marcas), al *latanoprost* (Xalatan u otras marcas), el *travoprost* (Travatan u otras marcas) y el *tafluprost*.

Este estudio encontró que entre los efectos adversos registrados en la base de datos de EE UU se informó una proporción cuatro veces mayor de abortos espontáneos con el *latanoprost* en comparación con el promedio que se informó para los otros medicamentos de la base de datos (una diferencia estadísticamente significativa). Se observó una señal de desproporcionalidad similar con el *travoprost* (aunque no fue estadísticamente significativa). Los informes del *bimatoprost* y el *tafluprost* fueron demasiado pocos, por lo que no fue posible hacer una comparación similar.

El número de informes en la base de datos japonesa fue bajo, pero los datos coinciden [1].

Hay muy pocos datos sobre el efecto de los análogos de la prostaglandina F2 alfa que se usan en colirios en el embarazo. La señal que reveló este estudio representa un nivel de evidencia bajo, pero coincide con las acciones farmacológicas conocidas de la prostaglandina F2 alfa y sus análogos. Los efectos de este medicamento sobre el útero (contracciones uterinas y aborto espontáneo) son la consecuencia de sus propiedades farmacológicas y, de hecho, el *dinoprost* se usaba en obstetricia porque produce estos efectos [2-4].

En la práctica, se recomienda alertar a las pocas pacientes que padezcan de presión intraocular elevada que reciben tratamiento con un análogo de la prostaglandina F2 alfa y que puedan quedar embarazadas y, de ser necesario, planificar el cambio de tratamiento.

Referencias

1. Sakai T et al. “Pregnancy loss signal from prostaglandin eye drop use in pregnancy: A disproportionality analysis using Japanese and US spontaneous reporting databases” *Drugs Real World Outcomes* 2022; 9 (1): 43-51.
2. “Latanoprost” + “Dinoprost”. In: “Martindale The Complete Drug Reference” The Pharmaceutical Press, London. www.medicinescomplete.com accessed 2 February 2022: 6 pages.
3. Prescrire Rédaction “Analogues de la prostaglandine F2alpha en collyre: latanoprost, etc.” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2022.
4. Prescrire Rédaction “Brinzolamide ou dorzolamide en collyre pendant la grossesse: beaucoup d’inconnues” *Rev Prescrire* 2021; 41 (451): 353-354.

Olmesartán: hepatitis autoinmune*Rev Prescrire* 2022; 31 (242): 275Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2023; 26 (1)**Tags: bloqueantes del receptor de angiotensina II, PRAC, EMA, losartán, valsartán**

El *olmesartán* es uno de los varios bloqueantes del receptor de angiotensina II (BRA) que se usan para bajar la presión arterial. No es más eficaz que otros BRA disponibles para tratar la hipertensión, pero es el único que se sabe que también provoca una enteropatía similar a la celiaquía con diarrea crónica potencialmente grave y pérdida de peso, y posiblemente un aumento del riesgo de muerte cardiovascular. El *olmesartán* ha estado en la lista de medicamentos a evitar de *Prescrire* desde 2015 [1,2].

Según el Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (European Pharmacovigilance Risk Assessment Committee [PRAC]), se han informado casos de

hepatitis autoinmune con *olmesartán*. Ocurrieron de algunos meses a varios años después de empezar el tratamiento y se resolvieron cuando se retiró el medicamento. A finales de 2021, el PRAC recomendó que se añadiera este efecto adverso a los resúmenes de las características del producto (RCP) de los medicamentos que contengan *olmesartán*. El PRAC también recomendó actualizar los prospectos de estos medicamentos para informar a los pacientes que deberían contactar a su médico si “experimentan coloración amarillenta del blanco de los ojos, orina oscura, picor de la piel” [3]. El 7 de enero de 2022, todos los RCP franceses y los prospectos habían sido actualizados [4].

A pesar de los riesgos que se identificaron a comienzos de la década de 2010, y con el nuevo riesgo de hepatitis autoinmune, las agencias reguladoras de medicamentos se han limitado a publicar esta información en vez de cumplir con su

responsabilidad de proteger a los pacientes. Retirar al *olmesartán* del mercado sería una manera más eficaz de prevenir que se exponga a los pacientes a estos riesgos desproporcionados.

En la práctica, cuando se elige un tratamiento con BRA, los medicamentos que contengan *losartán* o *valsartán* son opciones más apropiadas porque, a diferencia del *olmesartán*, su eficacia para prevenir los problemas cardiovasculares ha sido establecida con base en los resultados clínicos y parecen tener un perfil de efectos adversos más favorable [1,2].

Opioides: alteradores endocrinos

Rev Prescrire 2022; 31 (243): 296-298

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2023; 26 (1)

Tags: tramadol, codeína, morfina, fentanilo, oxicodona, buprenorfina, dextrometorfano, folcodina. Hipogonadismo, trastornos menstruales, eje hipotalámico-pituitario, hiperprolactinemia, osteoporosis

- Los opioides se usan como analgésicos, antitusivos, antidiarreicos o como terapia sustitutiva de otros opioides. Tienen muchos efectos adversos, en especial trastornos gastrointestinales y neuropsiquiátricos, depresión respiratoria y adicción. Los datos de ensayos clínicos, estudios de cohorte y de otras fuentes muestran que los opioides también producen varios efectos endocrinos, normalmente en forma de insuficiencia hormonal, al actuar sobre el eje hipotalámico-pituitario.
- Los opioides endógenos producen efectos sobre el eje hipotalámico-pituitario que, en particular, alteran el ciclo menstrual y los niveles de las hormonas sexuales o suprarrenales.
- Se ha observado hipogonadismo con infertilidad y trastornos de la producción de las hormonas sexuales con el uso de opioides. También se han informado hiperprolactinemia y osteoporosis.
- Se ha demostrado que los pacientes que toman opioides padecen insuficiencia suprarrenal que afectan al cortisol, la aldosterona y la adrenalina.
- Es probable que los mecanismos hormonales también participen en la hipoglucemia o hiperglucemia que se ha descrito en los pacientes que toman opioides.
- En la práctica, pocos datos sugieren que las alteraciones hormonales provocadas por los opioides dependen de la dosis recibida y también de la duración de la exposición. Cuando un paciente que toma un opioide desarrolla un trastorno endocrino, es prudente sospechar la intervención del opioide, en especial después de un uso prolongado.

Los opioides se suelen usar como analgésicos, por ejemplo, el *tramadol*, la *codeína*, la *morfina*, el *fentanilo* y la *oxicodona*. La *metadona* y la *buprenorfina* se suelen usar como terapia sustitutiva para los pacientes con una adicción a los opioides. La *codeína*, el *dextrometorfano* y la *folcodina* se usan como

Referencias

1. Prescrire Editorial Staff “Towards better patient care: drugs to avoid in 2015” *Prescrire Int* 2015; 24 (158): 78-79.
2. “Inhibiteurs de l’enzyme de conversion (IEC), et antagonistes de l’angiotensine II, alias sartans” + “Patients hypertendus” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2022.
3. EMA - PRAC “New product information wording – Extracts from PRAC recommendations on signals. Adopted at the 29 November - 2 December 2021 PRAC” 6 January 2022: 2 pages.
4. ANSM “RCP + notice-Alteis 10 mg comprimé pelliculé” 5 April 2022 + “RCP + notice-Axeler 20 mg/5 mg comprimé pelliculé” 11 April 2022.

antitusivos. La *loperamida* se usa para tratar la diarrea. Los principales efectos adversos de los opioides son la depresión respiratoria, los trastornos neuropsiquiátricos y gastrointestinales, y la adicción [1,2]. Otros efectos adversos conocidos de los opioides, como el hipogonadismo y la hiperprolactinemia, sugieren que los opioides producen efectos endocrinos que alteran varias funciones del eje hipotalámico-pituitario [1]. ¿Interfieren los opioides con otros sistemas hormonales? ¿Qué trastornos provocan? Este artículo presenta algunas de las respuestas a estas preguntas, identificadas mediante nuestra revisión bibliográfica.

Efectos de los opioides endógenos sobre el eje hipotalámico-pituitario

Los opioides endógenos —es decir, los que secreta el organismo— parecen participar en la regulación de varias funciones del eje hipotalámico-pituitario. Provocan que el hipotálamo disminuya la secreción de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), lo que a su vez provoca que la glándula pituitaria disminuya la secreción de la hormona foliculoestimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH); ambas actúan sobre los ovarios y los testículos [3-10]. Los efectos sobre los testículos incluyen el papel de la FSH en la espermatogénesis y la estimulación de la LH para que secrete testosterona [4].

Los opioides endógenos también provocan que la glándula pituitaria disminuya la secreción de la hormona adrenocorticotropa (ACTH), lo que a su vez provoca que las glándulas suprarrenales disminuyan la secreción de cortisol y aldosterona [6,11].

Los opioides también tienen un efecto inhibitorio sobre la vasopresina, la hormona antidiurética que secreta el hipotálamo [6,12].

Hipogonadismo en hombres y mujeres

El uso prolongado de opioides expone a hombres y mujeres al riesgo de hipogonadismo, es decir, que se produzcan menos hormonas sexuales y disminuya la fertilidad [3,4,6]. Los opioides endógenos y exógenos se unen a los receptores de opioides del hipotálamo y, en menor grado, a los de la glándula pituitaria y los testículos [3]. Esto reduce la secreción de la GnRH, lo que a su vez provoca que la glándula pituitaria disminuya la secreción de la LH y la FSH, provocando una reducción de las hormonas

sexuales esteroideas [3-5,7]. El hipogonadismo se menciona en los resúmenes de las características del producto (RCP) de varios medicamentos que contienen opioides [3,5,6,8,13,14].

Irregularidades menstruales y niveles hormonales bajos. Los trastornos menstruales, la amenorrea, los sofocos, la disminución de la libido, la infertilidad y la disfunción eréctil son efectos adversos conocidos de los opioides analgésicos y también se observan en los consumidores de drogas [3,5,6,8,13,14].

En 2020, un equipo holandés publicó una revisión sistemática y metaanálisis de 52 ensayos clínicos aleatorizados, estudios de cohorte y estudios transversales que investigaron el efecto hormonal de los opioides en aproximadamente 18.000 adultos. Se midieron los niveles de testosterona en sangre de 3.234 hombres y se demostró que el 63% padecía hipogonadismo (el 69% cuando el análisis se limitó a 7 estudios con riesgo de sesgo bajo) [5].

Se ha informado una reducción del nivel de testosterona en sangre en pacientes tratados con *metadona* [8]. El efecto de los opioides sobre los niveles de testosterona en sangre comienza desde la primera dosis [15].

Otros estudios, realizados con mujeres u hombres tratados por dolor no relacionado con el cáncer, descubrieron que la amenorrea, los trastornos menstruales, las alteraciones de los niveles hormonales, la reducción de la libido y otros efectos eran más frecuentes cuando se administraba *morfina* por vía intratecal que cuando se hacía por vía oral [16]. En una cohorte británica de aproximadamente 40.000 mujeres, con una mediana de edad de 43 años, fueron más frecuentes la menopausia prematura y los trastornos del ciclo menstrual en las mujeres tratadas por dolores musculoesqueléticos con un opioide por más de 90 días que en las tratadas por períodos más cortos (una diferencia estadísticamente significativa) [17]. En otros estudios, se halló un nivel bajo de estradiol en las mujeres tratadas con opioides [9].

A pesar de que hubo algunos casos de hipospadias y criptorquidia, no se demostró que hubiera un vínculo con las malformaciones de los órganos sexuales en niños expuestos en el útero a opioides como la *buprenorfina*, la *metadona*, la *morfina* o la heroína [18-20].

Los opioides pasan a la leche materna, pero hay muy pocos datos disponibles sobre los riesgos que esto implica. Nuestra revisión bibliográfica no identificó datos sobre trastornos hormonales en niños expuestos a opioides a través del amamantamiento [18].

¿Osteoporosis relacionada con trastornos hormonales? Se observó una baja densidad ósea, osteoporosis y osteopenia en pacientes tratados con *morfina* u otros opioides [7]. Aún no se ha establecido el mecanismo [6].

En un estudio observacional británico, se monitoreó durante siete meses la concentración de hormonas en sangre de aproximadamente 20 hombres que estaban recibiendo *morfina* por vía intravenosa. En 17 pacientes, los resultados fueron compatibles con hipogonadismo. La mitad de estos pacientes padecía osteopenia y el 20% osteoporosis [10]. Un estudio norteamericano que incluyó a 12 hombres y 14 mujeres tratados con un opioide oral o transdérmico durante al menos un año

también identificó casos de hipogonadismo y osteopenia u osteoporosis [21].

Galactorrea y ginecomastia

Durante el tratamiento con *metadona* se informaron casos de galactorrea en mujeres y ginecomastia en hombres [14,22]. Los autores de la revisión sistemática holandesa combinaron los datos de siete estudios sobre la prolactina en aproximadamente 300 pacientes. De los cinco estudios de cohorte comparativos que identificaron, cuatro hallaron niveles de prolactina en sangre más altos en los pacientes que tomaban opioides que en los del grupo de control que no estaba expuesto (con resultados estadísticamente significativos en la mitad de estos estudios) [5,6].

Por el contrario, la *naloxona* —un antagonista de los receptores opioides— puede reducir la secreción de prolactina [1,6].

Insuficiencia suprarrenal

Por lo general, la insuficiencia suprarrenal causa trastornos inespecíficos, como aumento de la fatiga, náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia y confusión. El déficit de glucocorticoides puede alterar la regulación de la temperatura corporal y la respuesta al estrés, y provocar ciertos trastornos metabólicos. El déficit de mineralocorticoides puede provocar pérdida de peso, deshidratación o hipotensión. El estrés (por ejemplo, el causado por una enfermedad), las infecciones y algunos medicamentos pueden causar una descompensación súbita a los pacientes que sufren trastornos de la función suprarrenal [11-13]. Las hormonas adrenocorticales cortisol y aldosterona se producen en las glándulas suprarrenales, que a su vez son estimuladas por la ACTH de la glándula pituitaria [6,12].

En EE UU, se ha informado insuficiencia suprarrenal en pacientes tratados con uno o más opioides [23]. Aproximadamente 20 estudios —con aproximadamente 1000 pacientes cada uno— han evaluado los efectos de los opioides sobre el eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal usando diferentes métodos. Los pacientes expuestos a opioides por lo general tenían concentraciones plasmáticas de cortisol o ACTH inferiores a los controles, que no habían sido expuestos, y esta asociación fue dependiente de la dosis [5]. Estos datos sugieren que los opioides suprimen el eje hipotalámico-pituitario. La insuficiencia suprarrenal asociada a los opioides parece ser reversible cuando se suspende el medicamento [5,8].

Además, un estudio en voluntarios sanos descubrió que la exposición al *fentanilo* aumentó los niveles plasmáticos de adrenalina y noradrenalina en comparación con un placebo [6]. Estas catecolaminas se secretan por la médula suprarrenal (la parte central de la glándula suprarrenal) y tienen un papel importante en la regulación de la presión arterial y la glucosa en sangre [12].

Alteraciones de la glucosa en sangre

El mecanismo mediante el que se regulan los niveles de glucosa en sangre es complejo e involucra a varios órganos y hormonas, incluyendo la insulina, el glucagón y el cortisol [24]. Los hombres con hipogonadismo tienen un mayor riesgo de padecer diabetes [7].

Los analgésicos opioides pueden causar hiperglucemia en los pacientes no diabéticos y pueden empeorar el control de la glucemia en los pacientes diabéticos. Los estudios disponibles sugieren que reducen la secreción de insulina y aumentan la resistencia a la insulina. En un estudio comparativo pequeño, también se observó hiperglucemia en los consumidores de heroína en comparación con quienes no la consumían [6,7,24].

Por otro lado, el opioide *tramadol* puede provocar hipoglucemia. Se desconoce el mecanismo subyacente, pero se sabe que el *tramadol* también tiene efectos serotoninérgicos y noradrenérgicos [25,26]. Su uso simultáneo con medicamentos que reducen la glucosa amplifica estos efectos, sobre todo en los adultos mayores, en los que padecen insuficiencia renal y cuando se usan dosis altas [1,25]. También se observó hipoglucemia en el contexto de sobredosis de *metadona* o durante los aumentos de las dosis [27].

Existe alguna evidencia de que la *naloxona* altera el control de la glucemia, mientras que otros datos muestran un aumento de la secreción de insulina con un antagonista del receptor de opioides [7].

¿Hipotiroidismo?

Se ha informado hipotiroidismo en pacientes que tomaban opioides para tratar el dolor crónico y en consumidores de drogas [6].

Siete estudios con 274 pacientes evaluaron los efectos de los opioides sobre el eje hipotalámico-pituitario. Uno fue un ensayo clínico, que mostró que los niveles plasmáticos de la hormona TSH, producida por la pituitaria, eran más altos después de haber administrado *morfina*. Un estudio observacional descubrió niveles altos de TSH en la sangre de los pacientes expuestos a opioides por períodos extensos, y otros estudios han demostrado que los niveles plasmáticos de tiroxina son más bajos en los pacientes que toman opioides [5]. Los niveles bajos de la hormona tiroidea junto con valores altos de la TSH sugieren hipotiroidismo debido a la insuficiencia tiroidea [28].

Otros efectos sobre el eje hipotalámico-pituitario

La hormona del crecimiento (somatotropina), que es secretada por la glándula pituitaria y regulada por el hipotálamo, estimula el crecimiento y ayuda a regular el metabolismo [12]. Se han informado niveles plasmáticos bajos de la hormona del crecimiento en adultos tratados con opioides por vía intravenosa, pero otros estudios no han mostrado alteraciones en los niveles de hormona del crecimiento después de la administración prolongada de opioides. Parece que, mientras que una dosis aumenta la secreción de la hormona del crecimiento, el uso crónico tiene el efecto opuesto [5,7].

La hormona antidiurética (también llamada vasopresina), que es liberada por la glándula pituitaria, regula la cantidad de agua que se elimina por los riñones dependiendo de la osmolaridad plasmática [12,29]. Estudios en voluntarios sanos sugieren que los opioides inhiben su secreción [6,7]. El *tramadol* puede provocar hiponatremia, aunque se desconoce si es causada por la retención de líquidos debida al exceso de hormona antidiurética [25,26,30].

Se ha informado hipotermia en pacientes tratados con opioides. El eje hipotalámico-pituitario, el cortisol y las hormonas tiroideas están involucrados en la regulación de la temperatura corporal [1,12,25].

En la práctica

Los opioides tienen efectos adversos endocrinos que difieren según el fármaco, la vía de administración, la dosis, la duración del tratamiento y las características del paciente, como la edad y la función renal. Como resultado, algunos efectos parecen más marcados con los opioides de larga duración o cuando se toman por períodos extensos o en dosis más altas [5]. Cuando un paciente que toma un opioide —incluso uno de los que se usan más comúnmente como el *tramadol*— desarrolla un trastorno endocrino, es prudente sospechar que el opioide puede estar involucrado, sobre todo si el paciente se ha vuelto dependiente del medicamento y ha estado expuesto a él por mucho tiempo [31].

Revisión bibliográfica y metodología

Nuestra revisión bibliográfica se basó en un escrutinio prospectivo continuo de los contenidos de las publicaciones internacionales más importantes y de los boletines que son miembros de la Sociedad Internacional de Boletines de Medicamentos (ISDB) de la biblioteca de Prescrire, y en la consulta sistemática de las obras de referencia de farmacología clínica y sitios de internet, como *Fármacos durante el embarazo y la lactancia de Briggs* (12th ed.), *Martindale: Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica* y *Stockley: Interacciones Farmacológicas*. También investigamos en las bases de datos Reprotox, Shepard's Catalog of Teratogenic Agents, Embase (1996- semana 21 de 2022) y Medline (1946- semana 3 de mayo de 2022), y los sitios de internet de la Agencia Francesa de Seguridad y Salud Alimentaria, Ambiental y Ocupacional (ANSES), la Agencia francesa de Productos para la Salud (ANSM), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), y el Centro de Referencia francés para Agentes Teratógenos (CRAT), hasta el 1 de junio de 2022. Esta revisión bibliográfica se preparó utilizando la metodología estándar de Prescrire, que incluye la verificación de la elección de los documentos y su análisis, revisión externa y varios controles de calidad.

1. Prescrire Rédaction "Opioides: morphine, etc." + "Iopéramide" Interactions Médicamenteuses Prescrire 2022.
2. Prescrire Rédaction "Antitussifs" Interactions Médicamenteuses Prescrire 2022.
3. Prescrire Editorial Staff "Opioids and hypogonadism" *Prescrire Int* 2012; 21 (126): 98-99.
4. Prescrire Rédaction "Fiche E4g. Hypogonadismes masculins médicamenteux" Interactions Médicamenteuses Prescrire 2022.
5. de Vries F et al. "Opioids and their endocrine effects: a systematic review and meta-analysis" *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105 (4): 1020-1029 + appendix: 27 pages.
6. Merza Z "Chronic use of opioids and the endocrine system" *Horm Metab Res* 2010; 42 (9): 621-626.
7. Vuong C et al. "The effects of opioids and opioid analogs on animal and human endocrine systems" *Endocr Rev* 2010; 31 (1): 98-132.
8. Gudin JA et al. "Opioid related endocrinopathy" *Pain Med* 2015; 16: S9-S15.
9. Wehbeh L and Dobs AS "Opioids and the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal (HPG) Axis" *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105 (9): e3105-e3113.
10. Duarte RV et al. "Hypogonadism and low bone mineral density in patients on long-term intrathecal opioid delivery therapy" *BMJ Open* 2013; 3: e002856: 6 pages.
11. Nieman LK "Clinical manifestations of adrenal insufficiency in adults" UpToDate. www.uptodate.com accessed 3 June 2022: 25 pages.

12. Prescrire Editorial Staff "Endocrine disrupting drugs: their main effects on human hormone systems" *Prescrire Int* 2021; 30 (225): 98-99.
13. ANSM "RCP-Oxycodone Aguetant" 22 October 2020.
14. ANSM "RCP-Zoryon" 6 April 2021.
15. Aloisi AM et al. "Endocrine consequences of opioid therapy" *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34 (Suppl. 1): S162-S168.
16. Valverde-Filho J et al. "Chronic spinal and oral morphine-induced neuroendocrine and metabolic changes in noncancer pain patients" *Pain Med* 2015; 16 (4): 715-725.
17. Richardson E et al. "Increased risk of reproductive dysfunction in women prescribed long-term opioids for musculoskeletal pain: a matched cohort study in the clinical practice research datalink" *Eur J Pain* 2018; 22 (9): 1701-1708.
18. "Opioids" + "Morphine" + "Buprenorphine" + "Methadone". In: "Reprotox" Micromedex Healthcare Series. www.thomsonhc.com accessed 1 June 2022: 39 pages.
19. Lind JN et al. "Maternal use of opioids during pregnancy and congenital malformations: a systematic review" *Pediatrics* 2017; 139 (6): 35 pages.
20. Prescrire Rédaction "Patientes enceintes souhaitant un antalgique non spécifique" *Rev Prescrire* 2013; 33 (358): 601-607.
21. Fraser LA et al. "Oral opioids for chronic non-cancer pain: higher prevalence of hypogonadism in men than in women" *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009; 117 (1): 38-43.
22. Prescrire Rédaction "Fiche E4e. Gynécomasties médicamenteuses" Interactions Médicamenteuses Prescrire 2022.
23. Prescrire Editorial Staff "Opioids: adrenal insufficiency" *Prescrire Int* 2016; 25 (176): 271.
24. Prescrire Rédaction "Hyperglycémies d'origine médicamenteuse" *Rev Prescrire* 2012; 32 (348): 749-753.
25. Prescrire Editorial Staff "Tramadol: increased mortality?" *Prescrire Int* 2020; 29 (216): 152-153.
26. Prescrire Editorial Staff "Tramadol: hypoglycaemia" *Prescrire Int* 2016; 25 (168): 44.
27. ANSM "RCP-Chlorhydrate de méthadone assistance publique-hopitaux de Paris" 31 March 2022.
28. Prescrire Editorial Staff "Hypothyroidism in adults. Levothyroxine if warranted by clinical and laboratory findings, not for simple TSH elevation" *Prescrire Int* 2015; 24 (164): 241-246.
29. Prescrire Editorial Staff "Pregnancy: morphine, or sometimes buprenorphine, when paracetamol is ineffective" *Prescrire Int* 2016; 25 (168): 49.
30. Prescrire Rédaction "Hyponatrémies d'origine médicamenteuses" *Rev Prescrire* 2015; 35 (383): 666-671.
31. Prescrire Rédaction "Une tendance à la hausse du nombre d'hospitalisations et de morts liées à l'usage d'antalgiques opioïdes en France" *Rev Prescrire* 2020; 40 (441): 533-538.

Osimertinib: un estudio de farmacovigilancia utilizando los datos del Sistema de Notificación de Eventos Adversos de la FDA (FAERS) para osimertinib.

(A real-world pharmacovigilance study of FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) events for osimertinib).

Yin Y, Shu Y, Zhu J. et al.

Sci Rep 2022; 12, 19555. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-23834-1> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2023; 26 (1)

Tags: cáncer de pulmón microcítico, vólvulo escrotal, alteración de la función hepática, tromboembolismo venoso

El osimertinib es un inhibidor irreversible de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico de tercera generación, que fue aprobado por la FDA en 2015 para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico.

El objetivo de nuestro estudio fue analizar los eventos adversos causados por osimertinib utilizando los datos del Sistema de Notificación de Acontecimientos Adversos (FAERS) de la FDA de EE UU, para tener una referencia de su seguridad que se pueda utilizar en la práctica clínica. Los datos de osimertinib se obtuvieron de la base de datos FAERS, que abarca el período comprendido entre el primer trimestre de 2016 y el cuarto trimestre de 2021. Se emplearon análisis de desproporcionalidad para cuantificar las señales de EA asociadas al osimertinib y detectar las señales de riesgo a partir de los datos de la base de datos FAERS. Se utilizó el cociente de probabilidades (odds ratio) de notificación para detectar las señales de riesgo a partir de los datos de la base de datos FAERS. La definición se basó en

el sistema de clasificación de órganos y los términos preferidos del Medical Dictionary for Regulatory Activities.

En total, se recopilaban 9.704,33 informes de la base de datos FAERS, y 10.804 de estos informes consideraron que el osimertinib era el principal sospechoso "primary suspected". Los efectos adversos inducidos por osimertinib se produjeron en 27 órganos. Se retuvieron 68 términos preferidos con desproporcionalidad significativa que satisfacían los cuatro algoritmos a la vez. También se podrían producir efectos adversos significativos inesperados como vólvulo escrotal, función hepática anormal, tromboembolismos venosos. La mediana del tiempo de aparición de los efectos adversos efectos adversos asociados a osimertinib fue de 58 días (intervalo intercuartílico: 14-212 días), y la mayoría de los efectos adversos se produjeron en los primeros 30 días tras el inicio de osimertinib. Nuestro estudio encontró nuevas señales significativas de efectos adversos con el uso de osimertinib y podría apoyar el seguimiento clínico y la identificación de riesgos de osimertinib.

Sirólimus, everolimus: quistes ováricos

Rev Prescrire 2022; 31 (241): 246

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2023; 26 (1)

Tags: inmunosupresores inhibidores de mTOR, sirólimus, Rapamune, everolimus, Afinitor, Votubia

Una revisión sistemática con metaanálisis publicada a finales de 2021 incluyó siete estudios que aportaron datos sobre la incidencia de quistes ováricos en mujeres tratadas con los inmunosupresores inhibidores de mTOR *sirólimus* (Rapamune) y

everolimus (Afinitor, Votubia) después de un trasplante. El *temsirolimus* (Torisel), otro inhibidor mTOR y precursor del *sirólimus*, no se estudió en este metaanálisis porque no se utiliza después de trasplantes [1].

Se incluyó a 406 mujeres, y la media del período de seguimiento fue de 12 meses a los 8 años. La incidencia global de quistes ováricos fue del 37%, y la de quistes ovarios clínicamente significativos fue del 17%.

Dos estudios comparativos que se incluyeron en el metaanálisis mostraron que el riesgo de desarrollar quistes ováricos era aproximadamente cuatro veces mayor en las pacientes tratadas con inhibidores de mTOR que en los controles (riesgo relativo estimado de 4,6 con un intervalo de confianza de 95% [IC95] de 2,6 a 8,3). Los quistes ováricos fueron más frecuentes en las mujeres premenopáusicas.

Por lo general, los quistes se resolvieron después de discontinuar el inhibidor de mTOR.

A comienzos de 2022, el resumen europeo de las características del producto de Rapamune, que se basa en *sirólimus*, menciona

que entre el 1% y el 10% de las pacientes pueden desarrollar quistes ováricos [2].

Por lo general, estos quistes no son muy peligrosos. Sin embargo, exigen que se haga un seguimiento con ecografía, y los quistes más grandes pueden requerir cirugía, en caso de rotura o torsión [3].

El complejo mTOR participa en la regulación de la función ovárica, lo que puede explicar que los inhibidores de mTOR tengan estos efectos [1-3].

En la práctica, al tratar a mujeres con inhibidores del mTOR hay que hacer un monitoreo ginecológico.

Referencias

1. Parazzini F et al. "mTOR inhibitors and risk of ovarian cysts: a systematic review and metaanalysis" *BMJ Open* 2021; 11 (9): 10 pages.
2. European Commission "SPC-Rapamune" 20 July 2021.
3. Bachmann F et al. "High incidence of ovarian cysts in women receiving mTOR inhibitors after renal transplantation" *J Womens Health* 2018; 27 (3): 394-398.

Reacciones de hipersensibilidad a quimioterapéuticos y biológicos

Diana María Martínez-Castillo, Juan Camilo Ardila-Herrera, Ana María Calle-Álvarez, Ana María Calle-Álvarez, Carlos Fernando Chinchilla-Mejía

Medicina y Laboratorio 2022; 26(1):63-80

<https://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2022/myl221e.pdf> (libre acceso en español)

Resumen

Las reacciones a medicamentos han aumentado con el tiempo, estas implican ahora una carga importante de enfermedad, principalmente en los servicios de hospitalización. Los agentes quimioterapéuticos y biológicos son fármacos utilizados con frecuencia en enfermedades reumatológicas y neoplasias de diferente orden. Las reacciones de hipersensibilidad a quimioterapéuticos y monoclonales impactan en la calidad de vida, el pronóstico y la mortalidad de los pacientes con enfermedades autoinmunes y cáncer, es por eso que deben ser reconocidas y manejadas por un equipo de trabajo

multidisciplinar. La desensibilización es una herramienta terapéutica que ofrece grandes beneficios a los pacientes con reacciones de hipersensibilidad, permitiéndoles la utilización de medicamentos de primera línea de manera segura y costo efectiva, con un impacto importante en la morbilidad y mortalidad de estos pacientes. El objetivo de este artículo fue revisar la información y evidencia más reciente sobre las reacciones de hipersensibilidad a quimioterapéuticos y biológicos, y los datos sobre las opciones de desensibilización con estos medicamentos y su desenlace.

Interacciones

¿La prescripción conjunta de antiinflamatorios no esteroideos y anticoagulantes orales aumenta el riesgo de hemorragia grave, ictus y embolia sistémica? (*Does coprescribing nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants increase the risk of major bleeding, stroke and systemic embolism?*)

Leonie S. Penner, Sean P. Gavan, Darren M. Ashcroft, et al

British Pharmacological Society, 2022; 88 (11):4789-4811 <https://doi.org/10.1111/bcp.15371>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2023; 26 (1)

Tags: AINE, eventos hemorrágicos, hemorragia digestiva, ictus, embolia sistémica, hemorragia gastrointestinal

Resumen

Objetivos: Determinar el riesgo de hemorragia gastrointestinal (GI), hemorragia grave, ictus y embolia sistémica asociado a la prescripción de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) a los adultos que reciben tratamiento con anticoagulantes orales.

Métodos: Se realizó un estudio de cohortes de base poblacional en adultos que recibían terapia con anticoagulantes orales. Para ello se utilizaron las historias clínicas electrónicas que habían vinculado la atención primaria (Clinical Practice Research Datalink GOLD) y la hospitalaria (Hospital Episodes Statistics). Utilizamos modelos de regresión de Cox para causas específicas teniendo en cuenta el momento en que recibieron los AINE, en una población emparejada por puntuación de propensión para

estimar el aumento del riesgo de hemorragia digestiva, ictus, hemorragia grave y embolia sistémica asociado al uso de AINE.

Resultados: La cohorte emparejada contenía 3.177 pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales solos y 3.177 con al menos una prescripción concomitante de AINE. En comparación con el tratamiento con anticoagulantes orales solos, la prescripción concomitante de AINE con anticoagulantes orales se asoció a un mayor riesgo de hemorragia digestiva (cociente de riesgos [CR] 3,01; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,63 a 5,55), ictus (CR 2,71; IC del 95%: 1,48 a 4,96) y hemorragia grave (CR 2,77; IC del 95%: 1,84 a 4,19). La asociación con la embolia sistémica no alcanzó significancia estadística (CR 3,02; IC del 95%: 0,82 a 11,07). Los análisis de sensibilidad indicaron que los resultados se mantenían con los cambios en los criterios de exclusión y la elección de las posibles variables de confusión.

Conclusiones: Cuando los tratamiento con anticoagulantes orales se coprescriben con AINE, aumenta el riesgo de eventos hemorrágicos adversos y, simultáneamente, se reduce el efecto protector de los tratamiento con anticoagulantes orales para prevenir los accidentes cerebrovasculares. Se requieren intervenciones que reduzcan la prescripción peligrosa de AINE en personas que reciben tratamiento con anticoagulantes orales.

Lo que ya se sabe sobre este tema

- Los pocos estudios que han investigado la prescripción conjunta de (AINE) y anticoagulantes orales indican un posible aumento del riesgo de hemorragia y de acontecimientos tromboembólicos (es decir, ictus).
- Las pruebas existentes se limitaban a tipos específicos de tratamiento con anticoagulantes orales, no se investigaron ambos tipos de acontecimientos en la misma cohorte y a menudo no eran concluyentes.

Lo que añade este estudio

- La prescripción conjunta de AINE y tratamiento con anticoagulantes orales aumenta el riesgo de acontecimientos adversos relacionados con hemorragias y reduce la eficacia de los tratamiento con anticoagulantes orales ACO en la prevención de los accidentes cerebrovasculares.
- El daño sustancial atribuible a la prescripción concomitante de AINE y tratamiento con anticoagulantes orales apoya que los responsables políticos reduzcan la prescripción potencialmente peligrosa en la atención primaria.

Notas de campo: Positividad e implicación de los antihistamínicos en las muertes por sobredosis de drogas - 44 jurisdicciones, EE UU, 2019-2020 (*Notes from the Field: Antihistamine positivity and involvement in drug overdose deaths — 44 jurisdictions, United States, 2019–2020*)

Amanda T. Dinwiddie, Lauren J. Tanz, Jessica Bitting
MMWR, 2022;71(41);1308–1310

<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7141a4.htm>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2023; 26 (1)

Tags: opioides, sobredosis de opioides, combinar opioides y antihistamínicos

Los antihistamínicos se utilizan con frecuencia para tratar los síntomas de la alergia [1]. Se ha documentado el uso indebido de los antihistamínicos, principalmente entre los adolescentes y los adultos jóvenes [2]; sin embargo, la implicación de los antihistamínicos en las muertes por sobredosis no se ha estudiado de forma comprehensiva. Entre los diversos subtipos de antihistamínicos, el subtipo H1 de primera generación puede causar efectos anticolinérgicos, incluyendo una fuerte sedación [3] que se podría exacerbar cuando se utiliza con otros fármacos sedantes (p. ej., opiáceos). La difenhidramina, un antihistamínico H1 de primera generación y de venta libre, se ha utilizado como adulterante en combinación con opioides en los canales de distribución de drogas ilícitas [4], y se puede utilizar para reducir los efectos secundarios relacionados con los opioides (p. ej., picor en la piel debido a la liberación de histamina por el uso de opioides).

Para describir las muertes por sobredosis no intencionales y de intención indeterminada cuando los análisis dan positivo para la presencia de antihistamínicos, o cuando los antihistamínicos están implicados, o en ambos casos, los CDC analizaron los datos del Sistema Estatal de Notificación de Sobredosis de Drogas no Intencionales (State Unintentional Drug Overdose Reporting System -SUDORS), que estaban disponibles para 43 estados y el Distrito de Columbia para 2019-2020.

Una muerte se clasificó como antihistamínico-positiva si se detectó cualquier antihistamínico en los análisis postmortem de toxicología o se enumeró como causa de muerte en el certificado de defunción. Una muerte se clasificó como con participación de antihistamínicos si la causa de muerte en el certificado de defunción enumeraba esta clase de fármaco (es decir, antihistamínico implicado es un subconjunto de antihistamínico positivo). La descripción de las muertes incluye: sexo, edad, raza y etnia, región de la Oficina del Censo de EE UU y otros fármacos implicados. Los análisis se limitaron a los fallecidos para los que se disponía de resultados toxicológicos postmortem.

Entre las 92.033 muertes por sobredosis producidas durante 2019-2020, 13.574 (14,7%) fueron antihistamínico-positivas y en 3.345 (3,6%) estaba involucrado un antihistamínico; menos del 0,1% (90) involucraron únicamente a antihistamínicos (Se puede ver un Cuadro en el documento original). Casi todas las muertes antihistamínico-positivas o en las que estaba involucrado un antihistamínico (13.475, 99,6%; 3.339, 99,8%, respectivamente) incluían antihistamínicos H1 de primera generación, principalmente difenhidramina (9.645, 71,1%; 2.226, 66,5%, respectivamente). La proporción de muertes por sobredosis relacionadas con antihistamínicos y positivas para la difenhidramina fue más alta entre las mujeres (52,0%; 52,8%), las personas de 35-44 años (26,1%; 26,5%) y las personas blancas no hispanas (78,1%; 78,7%); los patrones demográficos de las muertes positivas a antihistamínicos y a difenhidramina

fueron similares, salvo que las muertes fueron más frecuentes entre los varones (57,8%; 59,6%) y en la región del Oeste Medio (Illinois, Indiana, Iowa, Kansas, Michigan, Minnesota, Missouri, Nebraska, North Dakota, Ohio, South Dakota, Wisconsin) (43,6%; 51,0%). La mayoría de las muertes por sobredosis que involucraron a los antihistamínicos y a la difenhidramina estaban relacionadas con opioides (82,8% y 82,7%, respectivamente), principalmente fentanilos de fabricación ilícita (FMI) [5].

Casi el 15% de las muertes por sobredosis durante 2019-2020 fueron antihistamínico-positivas, y el 4% involucraron a los antihistamínicos; solo 90 muertes involucraron a los antihistamínicos como único medicamento. La mayoría de las muertes antihistamínico-positivas y antihistamínico-implicadas incluyeron a la difenhidramina, que es fácilmente accesible sin receta como medicamento para la alergia y como somnífero. Las muertes relacionadas con antihistamínicos solían ir acompañadas de opiáceos; esto se podría atribuir en parte a la adulteración del suministro ilícito de opiáceos con antihistamínicos, en particular difenhidramina, que puede ser peligrosa porque se pueden combinar sus efectos sedantes. En el caso de cualquier sobredosis en la que se sospeche que están implicados los opioides es importante administrar naloxona. Dado que los antihistamínicos no responden a la naloxona, las sobredosis en las que están implicados los opioides y los antihistamínicos podrían requerir la administración de naloxona además de otras medidas de respuesta médica inmediata para evitar la muerte.

Las conclusiones de este informe están sujetas al menos a dos limitaciones. En primer lugar, los resultados incluyen 44 jurisdicciones y podrían no ser representativos a nivel nacional. En segundo lugar, los métodos de análisis de las drogas no están estandarizados en todas las jurisdicciones, lo que podría limitar la

interpretación de los resultados. La positividad a los antihistamínicos podría reflejar su uso para tratar la alergia u otros síntomas en lugar del uso indebido. También es posible que algunas personas no consumieran antihistamínicos a sabiendas y estuvieran expuestas a estas drogas a través de la adulteración de la oferta de drogas ilícitas con antihistamínicos. A pesar de estas limitaciones, estos datos ponen de relieve la importancia de mantener la vigilancia para conocer los fármacos y las combinaciones de fármacos que contribuyen a las muertes por sobredosis, y para orientar los esfuerzos de concienciación sobre los peligros potenciales de la impredecible oferta de drogas ilícitas y el uso conjunto intencionado o no de sustancias, incluyendo los antihistamínicos y los opioides.

Referencias

1. Mahdy AM, Webster NR. Histamine and antihistamines. *Anaesth Intensive Care Med* 2011;12:324–9. <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2011.04.012>
2. Schifano F, Chiappini S, Miuli A, et al. Focus on over-the-counter drugs' misuse: a systematic review on antihistamines, cough medicines, and decongestants. *Front Psychiatry* 2021;12:657397. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.657397> PMID:34025478
3. Banerji A, Long AA, Camargo CA Jr. Diphenhydramine versus nonsedating antihistamines for acute allergic reactions: a literature review. *Allergy Asthma Proc* 2007;28:418–26. <https://doi.org/10.2500/aap.2007.28.3015> PMID:17883909
4. Fiorentin TR, Krotulski AJ, Martin DM, et al. Detection of cutting agents in drug-positive seized exhibits within the United States. *J Forensic Sci* 2019;64:888–96. <https://doi.org/10.1111/1556-4029.13968> PMID:30485426
5. O'Donnell J, Tanz LJ, Gladden RM, Davis NL, Biting J. Trends in and characteristics of drug overdose deaths involving illicitly manufactured fentanyls—United States, 2019–2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70:1740–6. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7050e3> PMID:34914673

Precauciones

Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1): datos de la FDA relacionan un fármaco para la diabetes con problemas de vesícula biliar (FDA data link diabetes drug class to gallbladder disease)

Zaina Hamza

MedPage Today, 30 de agosto de 2022

<https://www.medpagetoday.com/primarycare/diabetes/100464>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2023; 26 (1)

Tags: exenatida, Byetta, dulaglutida, Trulicity, semaglutida, Ozempic, lixisenatida, Adlyxin, colecistitis, agonistas del receptor GLP-1

Un análisis del sistema de notificación de acontecimientos adversos de la FDA reveló tres docenas de casos de pacientes que experimentaron problemas agudos de vesícula biliar al tomar agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón tipo I (GLP-1) para la diabetes o pérdida de peso, incluyendo tres muertes.

Entre 2005 y 2016, durante el periodo postcomercialización se identificaron casos de colecistitis aguda en 21 pacientes que tomaban exenatida (Byetta), en siete que tomaban dulaglutida (Trulicity), en siete que tomaban semaglutida (Ozempic) y en un paciente que tomaba lixisenatida (Adlyxin), informaron Daniel Woronow, MD, y sus colegas de la FDA en Silver Spring, Maryland.

Treinta de los casos se trataron con colecistectomía y dos se resolvieron con tratamiento con ácido ursodesoxicólico y la interrupción del agonista del receptor de GLP-1. De los tres pacientes que fallecieron, dos tenían pancreatitis y uno murió de necrosis hepática mortal.

En el 42% de los casos, la enfermedad apareció durante los primeros 90 días de tratamiento, según los resultados publicados en *JAMA Internal Medicine* [1].

La serie de casos complementa los resultados de un reciente metaanálisis de 76 ensayos aleatorizados que detectó una asociación entre la colecistitis y los agonistas del receptor GLP-1, señaló el grupo, explicando que "entre los mecanismos potenciales se incluyen la pérdida de peso, la supresión de la secreción de colecistoquinina y la reducción del vaciado de la vesícula biliar".

La información para la prescripción de estos productos en EE UU "se ha revisado recientemente para incluir advertencias y precauciones sobre este riesgo", señaló el grupo, basándose en la "plausibilidad mecanicista", junto con los pequeños -aunque consistentes- desequilibrios en los eventos agudos de vesícula biliar con los agonistas del receptor de GLP-1 en los ensayos controlados con placebo y en las series del Sistema de Notificación de Acontecimientos Adversos de la FDA (FAERS).

El grupo de Woronow explicó que, cuando se aprobaron, sólo algunos agonistas de los receptores de GLP-1 para el control glucémico en la diabetes tipo 2 llevaban advertencias sobre el riesgo de enfermedad aguda de vesícula biliar, mientras que los otros no. Para evaluar el riesgo con este último grupo de agentes de esta clase, el personal de la agencia realizó un análisis de los informes FAERS para buscar casos de colecistitis aguda vinculados a los agonistas de los receptores de GLP-1 desde su primera aprobación en 2005 hasta 2016.

En total, se identificaron 36 casos de colecistitis aguda documentada en informes patológicos, diagnosticados por un profesional de la salud, o con signos y síntomas compatibles tratados con colecistectomía. Se excluyeron del análisis los pacientes con coleditiasis o colecistitis antes del uso de un agonista de los receptores de GLP-1, o los casos en los que se sospechaba una causa alternativa de colecistitis.

Nueve pacientes habían perdido peso antes del diagnóstico (una media de 7,6 kg [16,8 lb] en los casos en que se registró la

pérdida de peso). Dos pacientes recibían también fenofibrato, cuya ficha técnica incluye una advertencia de coleditiasis.

La mediana de edad de los pacientes era de 55 años, y en el 53,1% de los casos se trataba de mujeres. Treinta y tres de los pacientes tomaban fármacos para la diabetes tipo I o II, y el resto para perder peso. En total, 21 pacientes tenían sobrepeso u obesidad, 19 hiperlipidemia, seis hígado graso no alcohólico y uno fibrosis periportal.

Catorce de los casos correspondían a pacientes que recibieron la dosis inicial recomendada de agonista del receptor de GLP-1, otros 14 recibieron la dosis máxima recomendada, cuatro una dosis intermedia y en los demás casos se desconocía la dosis.

El tiempo transcurrido hasta la aparición de la enfermedad fue menor en los pacientes que recibieron la dosis inicial que en los que recibieron la dosis máxima recomendada (una media de 49 días frente a 16 meses, respectivamente).

Woronow y sus coautores reconocieron las limitaciones del análisis, entre ellas la posibilidad de que se produjera una infranotificación en FAERS, junto con diferencias en los plazos de comercialización de los productos y las cuotas de mercado.

Referencia

1. Woronow D, Chamberlain C, Niak A, Avigan M, Houstoun M, Kortepeter C. Acute Cholecystitis Associated With the Use of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Reported to the US Food and Drug Administration. *JAMA Intern Med.* 2022;182(10):1104–1106. doi:10.1001/jamainternmed.2022.3810

La exposición a antibióticos antes de los 2 años se asocia a un mayor riesgo de enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica— Según los investigadores, incluso la exposición durante el último trimestre del embarazo aumenta este riesgo

*(Antibiotic exposure before age 2 tied to increased risk of pediatric IBD—
Even exposure during the last trimester of pregnancy increases this risk, researchers say)*

Ed Susman

MedPage Today, 8 de diciembre de 2022

<https://www.medpagetoday.com/meetingcoverage/aibd/102146>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (1)*

Tags: inflamación intestinal, consumo de antibióticos en pediatría, prescripción de antibióticos en pediatría

La exposición a antibióticos antes de los 2 años parece aumentar el riesgo de desarrollar enfermedad inflamatoria intestinal (EII) pediátrica, según un estudio nacional noruego.

En general, los niños expuestos a antibióticos -incluso en el útero- tenían un riesgo 1,4 veces mayor de desarrollar EII, informó Svend Andersen de la Universidad de Oslo en Noruega, durante la reunión anual de Avances en Enfermedades Inflamatorias Intestinales.

Tras ajustar por variables como el tabaquismo materno y otros factores, Andersen y su equipo observaron que el riesgo de EII aumentaba con la exposición a antibióticos durante el último trimestre del embarazo (proporción de probabilidades ajustada [Odds ratio ajustado u ORa]: 1,24; IC 95%: 1,01-1,51; P=0,01) y antes de los 2 años (ORa 1,40; IC 95%: 1,21-1,61; P<0,001), así como con dos o más ciclos de antibióticos entre los 0 y los 2 años de edad (ORa 1,51; IC 95%: 1,27-1,79; P=0,007) y con el uso de

antibióticos de amplio espectro (ORa 2,36; IC 95%: 1,45-3,83; P=0,001).

El objetivo de este estudio era resolver la controversia relacionada con la exposición precoz a los antibióticos, señaló Andersen. "Ha habido estudios que mostraban un riesgo [cinco veces mayor] de desarrollar enfermedad inflamatoria intestinal y otros estudios que no identificaron ningún riesgo".

El coautor Tomm Bernklev, del Hospital Universitario de Oslo, quien tiene un doctorado (PhD) dijo a *MedPage Today* que "muchos de estos antibióticos se recetan a niños que desarrollan condiciones como infecciones de oído, pero en Noruega tenemos una normativa estricta en cuanto a la prescripción de antibióticos, mientras que otras partes de Europa las normas son más relajadas. Algunos de estos países, tienen menos enfermedad inflamatoria intestinal. Así que hay algún factor X que podría estar contribuyendo".

Andersen señaló que cuando los inmigrantes de países de Asia llegan a Noruega, su riesgo de EII comparado con el de la

población noruega en general es bajo. Por otra parte, sus nietos que viven en Noruega tienen el mismo riesgo que el resto de la población.

Al comentar el estudio, el doctor Svein-Oskar Frigstad, del Hospital Vestre Viken Bærum y la Universidad de Oslo, señaló que "se trata de un estudio realizado con los datos de un registro, e indica que los antibióticos antes del nacimiento y a edades muy tempranas pueden influir en el microbioma del intestino, y eso puede aumentar el riesgo de desarrollar enfermedad inflamatoria intestinal".

"Pero se trata de un estudio epidemiológico que incluye a una gran población, y hay muchas cosas que no sabemos sobre los individuos del estudio", dijo a MedPage Today. "Pero si el niño está frente a ti y tiene una infección, hay que tratarlo, independientemente del riesgo de desarrollar enfermedad inflamatoria intestinal posteriormente".

"Siempre es importante recordar que, en general, el uso de antibióticos es sólo un factor de riesgo, y nunca habrá un único factor que lo solucione todo", añadió. "Es importante que esto se discuta con los padres cuando se hable del tratamiento".

Frigstad también señaló que los antibióticos se utilizan en exceso en todo el mundo, sobre todo en países donde se pueden comprar sin receta. Y añadió: "Los antibióticos ayudan si realmente hay una infección que responda a ellos, pero pueden no estar justificados para todas las demás".

Para este estudio, Andersen y sus colegas utilizaron datos del Registro Noruego de Pacientes, la Base de Datos Noruega de Prescripción, el Registro Médico de Nacimientos de Noruega y Estadísticas de Noruega que incluyen a 536.821 niños y adolescentes nacidos entre 2004 y 2012, 758 de los cuales tenían EII pediátrica. Se les hizo un seguimiento hasta 2020.

De los diagnosticados, el 44% eran niñas; 403 tenían enfermedad de Crohn, 243 colitis ulcerosa y 112 EII no definida.

Asociación entre el consumo de antiepilépticos y la enfermedad de Parkinson en el Biobanco del Reino Unido.

(*Association Between Antiepileptic Drugs and Incident Parkinson Disease in the UK Biobank*).

Belete D, Jacobs BM, Simonet C, Bestwick JP, y cols.

JAMA Neurol. 2022. Doi: 10.1001/jamaneurol.2022.4699.

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (1)*

Tags: carbamazepina, lamotrigina, levetiracetam, valproato sódico

Puntos clave

Pregunta: Los fármacos antiepilépticos ¿se asocian a un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad de Parkinson?

Hallazgos: En este estudio de casos y controles con 1.433 individuos que fueron codificados con el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson por Hospital Episode Statistics y 8.598 controles incluidos en el Biobanco del Reino Unido, la prescripción de un FAE se asoció con un mayor riesgo de aparición de la enfermedad de Parkinson.

Significado: Los descubrimientos de este estudio sugieren una asociación entre ciertos fármacos antiepilépticos y la enfermedad de Parkinson; a la luz de estos hallazgos, la contribución relativa de los fármacos antiepilépticos y la epilepsia se debería estudiar más a fondo.

Resumen

Importancia. Estudios recientes han puesto de relieve una asociación entre la epilepsia y la enfermedad de Parkinson. No se ha explorado el papel de los fármacos antiepilépticos.

Objetivo. Investigar la asociación entre los fármacos antiepilépticos y la aparición de la enfermedad de Parkinson.

Diseño, Entorno y Participantes. Este estudio anidado de casos y controles comenzó a recolectar datos del Biobanco del Reino Unido (UKB, por sus siglas en inglés) en 2006, y se extrajo la información el 30 de junio de 2021. Se incluyeron los individuos que tenían vinculados los datos de prescripción en la atención primaria. Los casos se definieron como individuos con un diagnóstico de la enfermedad de Parkinson codificado según la

Estadística de Episodios Hospitalarios). Los controles fueron emparejados 6:1 por edad, sexo, raza y etnia, y estatus socioeconómico. En los registros de prescripción se identificaron los fármacos antiepilépticos prescritos antes del diagnóstico de la enfermedad de Parkinson.

El Biobanco del Reino Unido (RU) es un estudio de cohorte longitudinal con más de 500.000 participantes; el 45% de los individuos en el Biobanco del RU tienen vinculados los datos de prescripción en atención primaria. Los participantes que vivían en el Reino Unido RU y tenían entre 40 y 69 años fueron reclutados para participar en Biobanco del RU entre 2006 y 2010. Todos los participantes con datos de prescripción en atención primaria vinculados a la Biobanco del RU (n = 222.106) cumplían los requisitos para participar en el estudio. Los individuos con sólo un diagnóstico de la enfermedad de Parkinson autoreportado o datos faltantes para las variables de emparejamiento fueron excluidos. En total, 1.477 individuos fueron excluidos; 49 debido a que sólo tenían un diagnóstico de la enfermedad de Parkinson autoreportado, y 1.428 por la falta de datos.

Exposiciones. La exposición a los fármacos antiepilépticos (carbamazepina, lamotrigina, levetiracetam y valproato sódico) se definió utilizando datos de prescripción recogidos rutinariamente en la atención primaria.

Resultados y medidas principales. Los cocientes de probabilidades (odds ratio) y los IC del 95% se calcularon utilizando modelos de regresión logística ajustados para los individuos a los que se les prescribieron fármacos antiepilépticos antes de la primera fecha de diagnóstico de la enfermedad de Parkinson codificada en la Estadística de Episodios Hospitalarios.

Resultados. En este estudio de casos y controles, había 1.433 individuos con un diagnóstico de la enfermedad de Parkinson codificado según la Estadística de Episodios Hospitalarios (casos) y 8.598 controles para hacer el análisis. De los 1.433 individuos, 873 (60.9%) eran hombres, 1.397 (97.5%) registraron su raza y etnia como blanca, y su edad mediana era 71 años (IQR, 65-75 años). Se encontró una asociación entre las prescripciones de fármacos antiepilépticos y la aparición de la enfermedad de Parkinson (odds ratio, 1,80; IC 95%, 1,35-2,40). Hubo una tendencia a que un mayor número de prescripciones y

múltiples fármacos antiepilépticos se asociaran con un mayor riesgo de la enfermedad de Parkinson.

Conclusiones y relevancia. Este estudio, el primero en observar sistemáticamente el riesgo de la enfermedad de Parkinson en individuos a los que se les prescribieron los fármacos antiepilépticos de uso más frecuente, hasta donde sabemos, encontró evidencia de asociación entre los fármacos antiepilépticos y la aparición de la enfermedad de Parkinson. La literatura reciente muestra que hay una asociación entre la epilepsia y la enfermedad de Parkinson, y este estudio aporta nuevas perspectivas.

Antiepilépticos: asociación de la exposición prenatal a los anticonvulsivos con el riesgo de autismo y discapacidad intelectual.
(*Association of prenatal exposure to antiseizure medication with risk of autism and intellectual disability*).

Björk M, Zoega H, Leinonen MK, et al.

JAMA Neurol. 2022;79(7):672–681. doi:10.1001/jamaneurol.2022.1269

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2023; 26 (1)

Tags: topiramato, valproato, trastornos de desarrollo infantil, SCAN-AED

Puntos clave

Pregunta. ¿Existe una asociación entre la exposición prenatal a los anticonvulsivos y los trastornos del neurodesarrollo?

Resultados. En este estudio de cohortes que incluyó a 25.000 niños expuestos prenatalmente a anticonvulsivos, de los cuales 16.000 eran hijos de madres con epilepsia, el topiramato y el valproato en monoterapia se asociaron con un riesgo entre 2 y 4 veces superior de trastornos del espectro autista y discapacidad intelectual. La exposición prenatal a la duoterapia con levetiracetam con carbamazepina y lamotrigina con topiramato, también se asoció a trastornos del neurodesarrollo infantil dentro del mismo rango que para la exposición a valproato. Esto no fue así para el levetiracetam con lamotrigina,

Significado. En este estudio, la exposición prenatal a valproato, topiramato y varias duoterapias se asoció con un mayor riesgo de trastornos del neurodesarrollo infantil.

Resumen

Importancia. Las mujeres epilépticas con frecuencia necesitan tratamiento con anticonvulsivos para prevenir las crisis durante el embarazo. El riesgo de trastornos del neurodesarrollo tras la exposición prenatal a los anticonvulsivos o antiepilépticos es incierto.

Objetivo. Determinar si los niños expuestos prenatalmente a anticonvulsivos en monoterapia y duoterapia tienen mayor riesgo de sufrir trastornos del neurodesarrollo.

Diseño, entorno y participantes. El estudio basado en el registro nórdico de fármacos antiepilépticos en el embarazo (SCAN-AED) es un estudio de cohortes basado en población que utiliza los datos de los registros de salud y sociales de Dinamarca, Finlandia, Islandia, Noruega y Suecia (1996-2017; análisis realizado en febrero de 2022). De 4.702.774 de niños nacidos vivos con identidades materno-filiales disponibles y datos de prescripción materna, este estudio incluyó a 4.494.926 participantes. Se excluyeron los niños producto de un embarazo

múltiple o con trastornos cromosómicos o con duración incierta del embarazo (n = 207.848).

Exposiciones. La exposición prenatal a anticonvulsivos se determinó a partir de las prescripciones maternas entre el último periodo menstrual y el nacimiento.

Principales medidas de resultados. Se estimó la incidencia acumulada a los 8 años en los niños expuestos y no expuestos. La regresión de Cox ajustada por posibles factores de confusión produjo cocientes de riesgos ajustados (CRa) con IC del 95% para el trastorno del espectro autista (TEA), la discapacidad intelectual (DI) o cualquier trastorno del neurodesarrollo (TEA y/o DI).

Resultados. Se incluyó a un total de 4.494.926 niños; 2.306.993 (51,3%) eran varones, y la mediana (IQR) de edad al final del seguimiento fue de 8 (4,0-12,1) años. Entre los 21.634 niños no expuestos cuya madre era epiléptica, el 1,5% tenía un diagnóstico de TEA y el 0,8% de DI a la edad de 8 años (los numeradores no estaban disponibles debido a la normativa sobre datos personales de Dinamarca). Entre los niños de madres epilépticas de la misma edad expuestos a topiramato y valproato en monoterapia, el 4,3% y el 2,7%, respectivamente, tenían TEA, y el 3,1% y el 2,4% tenían DI.

Los cocientes de riesgo ajustados (CRa) de TEA e ID tras la exposición al topiramato fueron de 2,8 (IC 95%, 1,4-5,7) y 3,5 (IC 95%, 1,4-8,6), respectivamente, y tras la exposición al valproato fueron de 2,4 (IC 95%, 1,7-3,3) y 2,5 (IC 95%, 1,7-3,7). Los CRa fueron más elevados con dosis más altas de medicamentos anticonvulsivos en comparación con los niños de la población general. Las duoterapias levetiracetam con carbamazepina y lamotrigina con topiramato se asociaron a un mayor riesgo de trastornos del neurodesarrollo en los hijos de mujeres con epilepsia: levetiracetam con carbamazepina: incidencia acumulada a 8 años, 5,7%; CRa de 3,5; IC del 95%, 1,5-8,2; lamotrigina con topiramato: incidencia acumulada a 8 años, 7,5%; CRa, 2,4; IC del 95%, 1,1-4,9. El levetiracetam con carbamazepina no se asoció a un mayor riesgo.

No se observó un aumento del riesgo asociado a levetiracetam con lamotrigina (incidencia acumulada a 8 años, 1,6%; CRa, 0,9; 95% CI, 0,3-2,5). No se observaron riesgos de trastornos del neurodesarrollo consistentemente mayores tras la exposición prenatal a monoterapia con lamotrigina, levetiracetam,

carbamazepina, oxcarbazepina, gapapentina, pregabalina, clonazepam o fenobarbital.

Conclusiones y relevancia. En este estudio de cohortes, la exposición prenatal a topiramato, valproato y varias duoterapias se asoció a un mayor riesgo de trastornos del neurodesarrollo.

Aspirina diaria en dosis bajas y riesgo de caídas graves y fracturas en personas mayores sanas. Un subestudio del ensayo clínico aleatorizado ASPREE (*Daily low-dose aspirin and risk of serious falls and fractures in healthy older people.*

A substudy of the ASPREE randomized clinical trial)

Anna L. Barker, Renata Morello, Le Thi Phuong Thao et al

JAMA Intern Med. 2022;182(12):1289-1297. doi:[10.1001/jamainternmed.2022.5028](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.5028)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (1)*

Tags: ácido acetil salicílico, fracturas óseas, riesgo de fractura ósea, riesgo de caída

Puntos clave

Pregunta. La aspirina diaria a dosis bajas ¿reduce las fracturas y las caídas graves en personas mayores sanas?

Hallazgos. En este subestudio de un ensayo aleatorizado controlado con placebo, el riesgo de tener una primera fractura fue similar en los grupos que recibieron aspirina y los grupos placebo, pero el riesgo de caída grave fue mayor en el grupo de aspirina (total de caídas 884 frente a 804), diferencia estadísticamente significativa.

Significado. Los hallazgos indican un posible riesgo adicional para las personas mayores que utilizan aspirina a dosis bajas.

Resumen

Importancia. Las caídas y fracturas son frecuentes y perjudiciales para la salud de las personas mayores. Se ha descrito que la aspirina reduce la fragilidad ósea y ralentiza la pérdida de masa ósea.

Objetivo. Determinar si una aspirina diaria a dosis bajas (100 mg) reduce el riesgo de fracturas o caídas graves (hospitalizaciones relacionadas con caídas) entre las personas mayores sanas.

Diseño, entorno y participantes. Este subestudio de un ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo estudió a los hombres y las mujeres (adultos mayores) que se atendían en 16 centros principales del sureste de Australia. El subestudio ASPREE-FRACTURE se realizó como parte del componente australiano del ensayo ASPREE. Entre 2010 y 2014 se reclutaron voluntarios sanos (sin enfermedades cardiovasculares, demencia o discapacidad física) de 70 años o más que vivían en la comunidad para participar en el ensayo ASPREE. Los participantes potencialmente elegibles fueron identificados por médicos y personal del ensayo, y se les envió una carta de invitación a participar. Se evaluó la idoneidad de los participantes interesados. Los participantes elegibles que obtuvieron la autorización del médico y fueron adherentes a un ensayo de

medicación de 4 semanas fueron asignados al azar. Los datos se analizaron entre el 17 de octubre de 2019 y el 31 de agosto de 2022.

Intervenciones. Los participantes en el grupo de intervención recibieron una dosis diaria de 100 mg de aspirina oral con recubrimiento entérico (dosis baja). El grupo control recibió un comprimido diario idéntico de placebo con recubrimiento entérico.

Medidas principales de resultados. El resultado primario de ASPREE-FRACTURE fue la aparición de cualquier fractura. El resultado secundario fue la caída grave que requirió ingreso hospitalario.

Resultados. En total, se reclutaron 16.703 personas con una mediana (IQR) de edad de 74 (72-78) años, y 9.179 (55,0%) eran mujeres. En el análisis se incluyó a 8.322 participantes en el grupo de la intervención y 8.381 participantes en el grupo control, y se produjeron 2.865 fracturas (resultado primario) y 1.688 caídas graves (resultado secundario) durante la mediana de seguimiento de 4,6 años. Aunque no hubo diferencias en el riesgo de sufrir una primera fractura entre los participantes en la intervención y los del grupo control (cociente de riesgos, 0,97; IC del 95%, 0,87-1,06; p = 0,50), la aspirina se asoció con un mayor riesgo de caídas graves (caídas totales 884 frente a 804; cociente de tasas de incidencia, 1,17; IC del 95%, 1,03-1,33; p = 0,01). Los resultados se mantuvieron en los análisis ajustados por covariables que se sabe que influyen en el riesgo de fracturas y caídas.

Conclusiones y relevancia. En este subestudio de un ensayo clínico aleatorizado, la aspirina a dosis bajas no redujo el riesgo de fracturas, mientras que aumentó el riesgo de caídas graves, lo que se suma a la evidencia existente de que este agente proporciona poco beneficio favorable a una población de adultos mayores sanos y blancos.

Registro del ensayo. Este subestudio está registrado en el Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ACTRN12615000347561).

Estatinas: asociación del inicio del tratamiento con estatinas con la progresión de la diabetes. Un estudio retrospectivo de cohortes emparejadas (*Association of statin therapy initiation with diabetes progression. A retrospective matched-cohort study*)

Ishak A. Mansi, Matthieu Chansard, Ildiko Lingvay et al

JAMA Intern Med. 2021;181(12):1562-1574. doi:10.1001/jamainternmed.2021.5714

<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2784799>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (1)*

Tags: efectos adversos de las estatinas, empeoramiento de la diabetes

Puntos clave

Pregunta. ¿Cuál es la relación entre el inicio del tratamiento con estatinas y la progresión de la diabetes en los pacientes diabéticos?

Hallazgos. Este amplio estudio de cohortes retrospectivo incluyó a 83.022 pares de usuarios y no usuarios de estatinas emparejados por puntuación de propensión, y halló que el resultado compuesto de progresión de la diabetes era significativamente mayor entre los pacientes diabéticos que usaban estatinas que entre los pacientes con diabetes que no usaban estatinas. El estudio analizó 12 años de datos de pacientes cubiertos por el sistema de salud de veteranos de guerra y utilizó un diseño de usuario nuevo y comparadores activos para evaluar la asociación entre el inicio del tratamiento con las estatinas y la progresión de la diabetes entre 2003 y 2015.

Significado. El uso de estatinas se asoció con la progresión de la diabetes en pacientes con diabetes: los usuarios de estatinas tenían mayor probabilidad de iniciar el tratamiento con insulina, de desarrollar hiperglucemia significativa, de experimentar complicaciones glucémicas agudas y de que se les prescribiera un mayor número de clases de medicamentos hipoglucemiantes.

Resumen

Importancia. El tratamiento con estatinas se ha asociado a un aumento de la resistencia a la insulina; sin embargo, se desconocen sus implicaciones clínicas para el control de la diabetes entre los pacientes diabéticos.

Objetivo. Evaluar la progresión de la diabetes tras el inicio del uso de estatinas por pacientes diabéticos.

Diseño, entorno y participantes. Este fue un estudio retrospectivo de cohortes emparejadas que utilizó diseños de nuevo usuario y comparador activo para evaluar la asociación entre el inicio de las estatinas y la progresión de la diabetes en una cohorte nacional de pacientes cubiertos por el Departamento de Asuntos de Veteranos de EE UU durante los años fiscales 2003-2015. Los pacientes incluidos tenían 30 años o más; habían

sido diagnosticados con diabetes durante el período de estudio; eran usuarios regulares del sistema de salud de Veteranos, y había registros con su información demográfica, consultas clínicas, signos vitales, datos de laboratorio y uso de medicamentos.

Intervenciones. Inicio del tratamiento con estatinas (usuarios de estatinas) o con bloqueadores H2 o inhibidores de la bomba de protones (comparadores activos).

Medidas principales de resultado. El resultado compuesto de progresión de la diabetes incluyó lo siguiente: inicio del uso de insulina, aumento en el número de clases de medicamentos para reducir la glucosa, incidencia de 5 o más mediciones de glucosa en sangre de 200 mg/dL o más, o un nuevo diagnóstico de cetoacidosis o diabetes no controlada.

Resultados. De los 705.774 pacientes elegibles, emparejamos 83.022 pares de usuarios de estatinas con comparadores activos; la cohorte emparejada tenía una edad media (DE) de 60,1 (11,6) años; 78.712 (94,9%) eran hombres; 1.715 (2,1%) eran indios americanos/isleños del Pacífico/nativos de Alaska, 570 (0,8%) eran asiáticos, 17.890 (21,5%) eran negros y 56.633 (68,2%) eran blancos. La medida de resultado, progresión de la diabetes se produjo en el 55,9% de los usuarios de estatinas frente al 48,0% de los comparadores activos (cociente de probabilidades u odds ratio, 1,37; IC 95%, 1,35-1,40; p < 0,001). Cada componente individual del resultado compuesto fue significativamente mayor entre los usuarios de estatinas. El análisis secundario demostró una relación dosis-respuesta: una mayor intensidad en la reducción del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad se asoció a una mayor progresión de la diabetes.

Conclusiones y relevancia. Este estudio retrospectivo de cohortes emparejadas halló que el uso de estatinas estaba asociado con la progresión de la diabetes, incluyendo una mayor probabilidad de inicio del tratamiento con insulina, hiperglucemia significativa, complicaciones glucémicas agudas y un mayor número de prescripciones de clases de medicamentos hipoglucemiantes. La relación riesgo-beneficio del uso de estatinas en pacientes con diabetes debe tener en cuenta sus efectos metabólicos.

Fluoroquinolonas: asociación del tratamiento con fluoroquinolonas a dosis más altas con acontecimientos adversos graves en adultos mayores con enfermedad renal crónica avanzada (*Association of higher-dose fluoroquinolone therapy with serious adverse events in older adults with advanced chronic kidney disease*)

Muanda FT, Sood MM, Weir MA, et al.

JAMA Netw Open, 2022;5(8):e2224892. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.24892

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (1)*

Tags: insuficiencia renal, diálisis renal, prescripción de fluoroquinolonas, trastorno del sistema nervioso, trastorno psiquiátrico, problema del colágeno. Hipoglucemia, desprendimiento de retina

Puntos clave

Pregunta. El tratamiento con dosis más altas de fluoroquinolonas comparado con una dosis menor ¿Se asocia con

un mayor riesgo de acontecimientos adversos graves entre los pacientes de edad avanzada con enfermedad renal crónica (ERC) avanzada?

Hallazgos. En este estudio de cohortes con 11.917 pacientes de edad avanzada con ERC avanzada, el tratamiento con fluoroquinolonas a dosis más altas frente a dosis inferiores se asoció con un mayor riesgo de obtener un resultado compuesto: una visita al hospital con trastornos del sistema nervioso y/o psiquiátricos, hipoglucemia o un evento asociado al colágeno.

Significado. Estos hallazgos sugieren que las fluoroquinolonas se deben prescribir con precaución, y a dosis más bajas entre los adultos mayores con ERC avanzada.

Resumen

Importancia. Se necesitan datos basados en población para informar sobre la prescripción segura de las fluoroquinolonas (antibióticos) a pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) avanzada.

Objetivo. Cuantificar el riesgo a 14 días de tener que acudir a una visita hospitalaria por un trastorno del sistema nervioso y/o psiquiátrico, hipoglucemia o un acontecimiento asociado al colágeno entre los pacientes con ERC avanzada a los que se ha prescrito recientemente una fluoroquinolona a dosis más altas comparado con dosis inferiores.

Diseño, entorno y participantes. Este estudio de cohortes basado en la población de Ontario, Canadá (con datos recabados entre el 1 de enero de 2008 y el 17 de marzo de 2020) utilizó datos de atención a la salud para identificar a los nuevos usuarios de fluoroquinolonas. Los participantes fueron adultos de 66 años o más con ERC avanzada (una tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] <30 ml/min/1,73 m² pero que no recibían diálisis). El análisis de los datos se realizó entre el 1 de enero y el 30 de abril de 2021.

Una nueva prescripción de fluoroquinolona a dosis más altas (ciprofloxacino, 501-1000 mg/día; levofloxacino, 501-750 mg/día; o norfloxacino, 401-800 mg/día) frente a una

fluoroquinolona de dosis más baja (ciprofloxacino, 500 mg/día; levofloxacino, 250-500 mg/día; o norfloxacino, 400 mg/día).

Principales medidas de resultado. El resultado primario fue el riesgo a 14 días de tener que acudir al hospital por un trastorno del sistema nervioso y/o psiquiátrico, hipoglucemia o un acontecimiento asociado al colágeno. Los resultados secundarios incluyeron una visita al hospital por sepsis, desprendimiento de retina u otras tendinopatías, hospitalización por todas las causas, mortalidad por todas las causas y muerte súbita cardíaca. Se utilizó la ponderación de la probabilidad inversa de tratamiento en la puntuación de propensión para equilibrar la salud basal en los grupos de comparación. Los cocientes de riesgos ponderados y las diferencias de riesgos se obtuvieron mediante regresión de Poisson modificada y regresión binomial, respectivamente.

Resultados. De los 11.917 pacientes (mediana de edad, 83 años [IQR, 77-89 años]; 7.438 mujeres [62,4%]; mediana de eGFR, 25 [IQR, 21-28] mL/min/1,73 m²) incluidos en el análisis, 5.482 (46,0%) recibieron una dosis más alta y 6.435 (54,0%) recibieron una dosis más baja de fluoroquinolona. Tras la ponderación, el resultado compuesto primario -visita hospitalaria por trastornos del sistema nervioso y/o psiquiátrico, hipoglucemia o un evento asociado al colágeno- se produjo en 68 de 5.482 pacientes (1,2%) tratados con una fluoroquinolona a dosis más alta y en 47 de los 5.516 (0,9%) tratados con una fluoroquinolona de dosis más baja (cociente de riesgos ponderado, 1,45 [IC del 95%, 1,01-2,08]; diferencia de riesgos ponderada, 0,39% [IC del 95%, 0,01%-0,76%]). El riesgo de sepsis, desprendimiento de retina, hospitalización por todas las causas, mortalidad por todas las causas y muerte súbita cardíaca no difirió significativamente entre los grupos.

Conclusiones y relevancia. Estos resultados sugieren que los pacientes de edad avanzada con ERC avanzada a los que se prescribió una fluoroquinolona a una dosis superior a la recomendada tuvieron una probabilidad significativamente mayor de experimentar el resultado compuesto de una visita hospitalaria por trastorno del sistema nervioso y/o psiquiátrico, hipoglucemia o un acontecimiento asociado al colágeno, aunque el riesgo absoluto de estos acontecimientos fue inferior al 2%.

Inhibidores de la bomba de protones: uso prolongado de inhibidores de la bomba de protones y riesgo de diabetes tipo 2: resultados de un gran estudio poblacional anidado de casos y controles

(Prolonged use of proton pump inhibitors and risk of type 2 diabetes: results from a large population-based nested case-control study)

Stefano Ciardullo, Federico Rea, Laura Savaré, Gabriella Morabito, Gianluca Perseghin, Giovanni Corrao et al

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2022; 107(7):e2671–e2679, <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac231>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2023; 26 (1)

Tags: efectos adversos de los inhibidores de la bomba de protones, diabetes

Resumen

Contexto. Se sigue debatiendo si el uso prolongado de inhibidores de la bomba de protones (IBP) podría afectar la salud metabólica.

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

Métodos. Se realizó un estudio de casos y controles anidado en una cohorte de 777.420 pacientes tratados recientemente con IBP entre 2010 y 2015 en Lombardía, Italia. Un total de 50.535 personas diagnosticadas con diabetes antes de 2020 fueron emparejadas con un número igual de controles que fueron seleccionados al azar entre los miembros de la cohorte y emparejados por edad, sexo y estado clínico. La exposición al tratamiento con IBP se evaluó en los pares de casos y controles en función de la duración de la terapia. Se ajustó un modelo de regresión logística condicional para estimar los cocientes de probabilidad y los IC del 95% para la asociación exposición-

resultado, tras ajustar varias covariables. Se realizaron análisis de sensibilidad para evaluar la solidez de los resultados.

Resultados. En comparación con los pacientes que utilizaron IBP durante < 8 semanas, se observaron mayores probabilidades de desarrollar diabetes: 19% (IC del 95%, 15-24), 43% (38-49) y 56% (49-64) entre los que utilizaron IBP durante entre 8 semanas y 6 meses, entre 6 meses y 2 años, y > 2 años, respectivamente. Los resultados fueron consistentes cuando los análisis se estratificaron en función de la edad, el sexo y el perfil clínico,

encontrándose mayores cocientes de probabilidad entre los pacientes más jóvenes y en aquellos con peor complejidad clínica. Los análisis de sensibilidad revelaron que la asociación era consistente y robusta.

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

Inhibidores de la bomba de protones: el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética se asocia a diferentes usos de inhibidores de la bomba de protones: un estudio de farmacovigilancia

(*Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion is associated with different proton pump inhibitor use: a pharmacovigilance study*)

Mengmeng Wang, Lingjian Zhang, Min Jia, et al
BMC Nephrology 2022; **23**: 191

<https://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12882-022-02818-3>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2023; 26 (1)

Tags: efectos adversos de los inhibidores de la bomba de protones, hormona antidiurética

Resumen

Objetivo. El objetivo de este estudio fue evaluar las asociaciones notificadas entre el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) y una variedad de inhibidores de la bomba de protones (IBP) mediante el análisis de los datos extraídos del Sistema de Notificación de Efectos Adversos de la FDA (Adverse Event Reporting System FAERS).

Métodos. Se utilizaron los informes FAERS de enero de 2004 a marzo de 2020 para hacer análisis de desproporcionalidad y bayesianos. La definición de SIADH se basó en los términos preferidos proporcionados por el Medical Dictionary for Regulatory Activities. También se investigaron el tiempo de aparición, la mortalidad y las tasas de hospitalización por SIADH relacionado con IBP.

Resultados. El estudio identificó un total de 273 informes de SIADH asociado a IBP, que parecía afectar más a los pacientes de edad avanzada que a los de mediana edad (71,1% frente a

12,5%). Las mujeres se vieron más afectadas que los hombres (48,7% frente a 41,8%). El rabeprazol estuvo más asociado al SIADH que los otros IBP, y tuvo un cociente de probabilidad de notificación más alto (odds ratio de notificación = 13,3; intervalo de confianza [IC] del 95% = 7,2; 24,9), la razón de notificación proporcional (razón de notificación proporcional = 13,3; $\chi^2 = 113,7$) y la media geométrica empírica de Bayes (media geométrica empírica de Bayes = 13,3; IC del 95% = 7,9). La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del SIADH fue de 22 días (intervalo intercuartílico 6-692) tras la administración de IBP. El SIADH asociado a IBP, en general, produjo una tasa de mortalidad del 2,95% y una tasa de hospitalización del 79,7%. La mayor tasa de mortalidad por hospitalización se produjo con esomeprazol (91,2%).

Conclusión. Según nuestros resultados, se debe prestar más atención al SIADH durante los primeros meses tras la administración de IBP. En las mujeres mayores de 65 años, el dexlansoprazol puede reducir la incidencia del SIADH asociado a IBP. No obstante, se sugiere realizar estudios epidemiológicos más amplios para verificar esta conclusión.

Otros Temas de Farmacovigilancia

Reglamento europeo para implementar las actividades de farmacovigilancia

Rev Prescrire 2022; 31 (240): 223

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2023; 26 (1)

Tags: EMA, regulación europea, independencia de la industria farmacéutica, datos de farmacovigilancia

- Una medida para obtener mayor independencia de las empresas farmacéuticas y controlar mejor la calidad y la divulgación de los datos, aunque se requieren más mejoras.

En su respuesta a la consulta pública organizada por la Comisión Europea para la revisión del reglamento de 2012 sobre la implementación de actividades de farmacovigilancia, *Prescrire* consideró que las enmiendas propuestas constituyen una medida

para obtener mayor independencia de las empresas farmacéuticas y controlar mejor la calidad y la divulgación de los datos de farmacovigilancia [1]. A manera de recordatorio, en 2011 la ISDB (Sociedad Internacional de Boletines de Medicamentos) y *Prescrire* señalaron las deficiencias de la legislación que regula la farmacovigilancia, sobre todo por los peligros inherentes a delegar un paso tan importante como la detección de señales a las empresas farmacéuticas [2]. Por tanto, *Prescrire* valora que la Comisión Europea haya aprendido de la experiencia adquirida por la EMA y el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (Pharmacovigilance Risk Assessment

Committee PRAC) experiencia que se refleja en las enmiendas propuestas.

Sin embargo, se necesitan más mejoras. Los organismos reguladores —y no las empresas titulares del permiso de comercialización— deberían controlar a los subcontratistas que realizan actividades de farmacovigilancia. El reglamento propuesto no incluye un marco bien definido que asigne claramente las funciones y responsabilidades, y no hay un control público sólido que cuente con sanciones para los titulares de permisos de comercialización y los subcontratistas en caso de incumplimiento [1].

La participación de las empresas farmacéuticas en la detección de señales es útil. Sin embargo, la Comisión Europea ya no pretende incluirlos en la validación de las señales —un avance bien recibido—, tarea que le corresponderá exclusivamente a las autoridades y agencias de salud. Por lo tanto, es crucial que la EMA y las agencias nacionales cuenten con los recursos humanos y financieros necesarios para monitorear y evaluar los datos [1].

Los estudios posteriores a la autorización —un nuevo requisito que la Comisión solicitó— son una mejora del monitoreo que es

bien recibida y se vuelve mucho más importante ahora que la evaluación previa a la autorización es cada vez menos rigurosa. Sin embargo, los resultados de estos estudios deberán aportar datos sobre la eficacia y también sobre los efectos adversos. La información disponible al público debería incluir, por lo menos, los plazos del estudio, la naturaleza de los datos que se recabarán y los protocolos del estudio [1].

Los informes del PRAC, que son mucho más informativos que las escuetas actas de sus reuniones, deberían estar disponibles en línea. Además de este nivel básico de transparencia, se debería permitir que las agencias nacionales publiquen estos informes del PRAC en sus propias páginas web [1].

Referencias

1. “Prescrire’s contribution to the European Commission Targeted Stakeholder Consultation on the Amendments to Commission Implementing Regulation (EU) 520/2012 on Pharmacovigilance Activities (TSC/2021/24)” 14 October 2021: 5 pages
2. International Society of Drug Bulletins (ISDB) “Signal detection left to pharmaceutical companies: danger!” 2 November 2011: 8 pages.

La FDA termina una guía sobre el formato y el contenido de la estrategia de evaluación y mitigación de riesgos (REMS)

(FDA finalizes guidance on REMS format and content)

Joanne S. Eglovitch

Regulatory News, 4 de enero de 2023

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2023/1/fda-finalizes-guidance-on-rems-format-and-content>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2023; 26 (1)

Tags: REMS, formato para informar,

La FDA ha comunicado que ha finalizado una guía que describe sus expectativas para el formato y el contenido de un documento de la estrategia de evaluación y mitigación de riesgos (REMS, por sus siglas en inglés) para ciertos medicamentos de venta con receta y productos biológicos de alto riesgo que plantean problemas de seguridad, e incorpora muchas de las sugerencias que aportaron las partes interesadas.

La versión preliminar de la guía se publicó por primera vez con el objetivo de recibir comentarios en 2017.

La agencia dijo que la guía y un documento relacionado con las especificaciones técnicas "tienen como objetivo ayudar a garantizar que los documentos REMS sean claros, comprensibles para las partes interesadas y, en la medida de lo posible, coherentes en contenido y formato, así como apoyar la presentación del documento REMS en formato de etiqueta estructurada del producto, que se requerirá a partir del 28 de diciembre de 2022", dijo el anuncio de la FDA.

La guía describe los tipos de información que se deben incluir en un documento REMS, incluyendo su formato y contenido, discute la autoridad de REMS de la FDA, y describe las consideraciones que llevaron a cambiar el formato del documento.

La actualización agrega una referencia a una nueva autoridad legal otorgada a la FDA en virtud de la Ley de Prevención de Trastornos por Uso de Sustancias que Promueve la Recuperación y el Tratamiento de la adicción a Opioides para Pacientes y Comunidades (Ley Substance Use Disorder Prevention that Promotes Opioid Recovery and Treatment for Patients and Communities Act - SUPPORT) promulgada en octubre de 2018.

Con esta autoridad, la FDA propone que los solicitantes proporcionen en sobres de devolución por correo, y que al dispensar los analgésicos opioides en entornos ambulatorios se provea educación sobre su eliminación segura.

La guía establece que "los requisitos relacionados con el envasado y la eliminación pueden exigir que el solicitante asegure la disponibilidad de medicamentos que se dispensen en ciertos envases (por ejemplo, dosis unitarias) o implemente el requisito de que se dispense un sistema de eliminación para que el medicamento no sea recuperable. Los requisitos de envasado y eliminación se pueden exigir si podrían mitigar un efecto adverso grave derivado del abuso o la sobredosis".

Según la FDA, la guía final también revisa y aclara los requisitos de participación para cumplir con el REMS; añade una nueva sección para enumerar los elementos reglamentarios del REMS; añade un aviso que señala que se debe abordar el riesgo abordado por el REMS; y reubica la información contenida en el apéndice de la guía en una guía separada de especificaciones técnicas REMS.

El Congreso estableció el programa REMS en 2007; en virtud del programa, la FDA exige a los fabricantes que apliquen medidas de seguridad específicas que van más allá de los requisitos de la ficha técnica para ciertos medicamentos con graves problemas de seguridad, para garantizar que los beneficios del medicamento superan los riesgos.

La guía está disponible en este enlace

<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/format-and-content-rems-document-guidance-industry>

¿Cómo afectan las advertencias de seguridad de los medicamentos a la prescripción?

(How do safety warnings on medicines affect prescribing?)

Barbara Mintzes, Ellen Reynolds, Priya Bahri, Lucy T Perry, Alice L Bhasale, Richard L Morrow & Colin R Dormuth
Expert Opinion on Drug Safety, 2022; 21:10, 1269-1273, DOI: 10.1080/14740338.2022.2134342

<https://doi.org/10.1080/14740338.2022.2134342>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2023; 26 (1)

Tags: advertencias de seguridad, prescripción de medicamentos inseguros, agencias reguladoras

Resumen

Introducción. Muchos efectos adversos de los medicamentos solo se conocen después de su aprobación, por lo que las agencias reguladoras emiten advertencias de seguridad posteriores a la comercialización para que la atención sea más segura. Nuestro equipo evaluó los avisos emitidos por los organismos reguladores nacionales de Australia, Canadá, Dinamarca, Reino Unido y EE UU desde 2007 hasta 2016 inclusive, comparando las decisiones de los reguladores de advertir, sus efectos sobre la prescripción, el conocimiento y las respuestas de los médicos a las advertencias, las políticas reguladoras pertinentes y los estudios de caso específicos.

Temas cubiertos. Basándonos principalmente en nuestro programa de investigación y en una revisión narrativa, este comentario describe la frecuencia con la que los reguladores emiten advertencias de seguridad y sus efectos en la práctica clínica. Encontramos grandes diferencias en las decisiones de advertir, el momento y el contenido de las advertencias. Las recomendaciones de supervisión suelen ser inadecuadas. La estimación más sistemática sugiere una reducción media en la prescripción de alrededor del 6% en comparación con los entornos en los que no se hace la advertencia. Las entrevistas con médicos sugieren que su conocimiento, aceptación y, en ocasiones, su confianza en estas advertencias es limitado.

Opinión de los expertos. Los avisos de seguridad poscomercialización son una intervención importante para mejorar la prescripción y el uso de los medicamentos. Sin embargo, como las advertencias son diferentes, algunos pacientes pueden estar expuestos a una prescripción más arriesgada que otros. Hay que integrar mejor la información sobre seguridad en la práctica clínica, así como mejorar la transparencia, independencia y participación pública en la toma de decisiones reguladoras.

Puntos importantes del artículo

Las advertencias de seguridad que hacen las agencias reguladoras son una intervención de uso frecuente cuyo objetivo es informar a los médicos y al público de la evidencia que surge durante el periodo de postcomercialización sobre los efectos nocivos graves de los medicamentos y mejorar la seguridad de la prescripción, así como de la atención clínica asociada.

La investigación sobre los avisos emitidos en Australia, Canadá, Reino Unido y EE UU entre 2007 y 2016 pone de relieve que hay grandes diferencias en la decisión de advertir: de 573 preocupaciones de seguridad identificadas para medicamentos disponibles en los cuatro países, 40 (7%) resultaron en advertencias en todos los países incluidos.

Las diferencias en la gobernanza regulatoria en referencia a la comunicación de riesgos posterior a la comercialización, incluyendo la asignación de recursos, la transparencia y la rendición de cuentas para la toma de decisiones, pueden explicar muchas diferencias.

Una evaluación sistemática basada en la población sobre los efectos de las advertencias en el uso de medicamentos encontró una modesta reducción en su uso durante 11 meses (6%), con una gran variación en torno a este efecto medio.

Los estudios de entrevistas sugieren que los médicos podrían considerar que los organismos reguladores no están entre los que les suelen proveer información clínica, lo que provoca una infratilización de los consejos clave de seguridad.

Se requiere una mejor integración de la nueva información sobre seguridad en la práctica clínica, así como una mayor transparencia, independencia y participación pública en la toma de decisiones reguladoras.

Colombia. Revisión narrativa del caso de la vacuna contra el VPH en El Carmen de Bolívar, Colombia (2014-2021)

Baltar-Moreno, A., Puello-Sarabia, C., & Carrasco-Delgado, B. F.

Gerencia y Políticas De Salud, 2022; 21. <https://doi.org/10.11144/Javeriana.rgps21.ncv> (libre acceso en español)

Resumen

Introducción: en 2014 centenares de mujeres adolescentes del municipio rural de El Carmen de Bolívar (Colombia)

experimentaron extraños síntomas tras ser vacunadas con Gardasil, una de las vacunas contra el Virus del Papiloma Humano (VPH). Las autoridades sanitarias no hallaron un

vínculo causal entre la vacunación y los síntomas, por lo que atribuyeron el fenómeno a una posible reacción psicógena masiva. Las familias de las afectadas rechazaron esta hipótesis. El caso reveló la existencia de una controversia entre la comunidad científica colombiana en torno a la seguridad de la vacuna. La persistencia en el tiempo del problema de salud y su carácter masivo influyeron en un drástico descenso de la cobertura de vacunación, y la Corte Constitucional dictaminó en 2017 el uso obligatorio del consentimiento informado durante el procedimiento de vacunación.

Metodología: se presenta una revisión narrativa de carácter integral actualizada sobre la literatura publicada entre 2014 y 2021. Se realizó una síntesis de la información científica disponible en Medline, Pubmed, Cochrane, Scielo, Redalyc y Google Scholar.

Resultados: fueron identificados 37 textos y se estableció una categorización de análisis en 4 grupos: una posible reacción psicógena masiva, una posible reacción adversa a la vacuna, la necesidad de ampliar el enfoque epistemológico para comprender el fenómeno y una controversia en el campo científico colombiano.

Conclusiones: la revisión evidencia que la aplicación de la vacuna contra el VPH generó un problema de salud pública cuya naturaleza sigue siendo objeto de controversia, debido a una dificultad para identificar un diagnóstico etiológico de los síntomas de las afectadas.

Colombia. **Terapia biológica en artritis reumatoidea: una revisión de reacciones adversas**
(*Biological therapy in rheumatoid arthritis: A review of adverse reactions*)

Victor Hugo Arturo Orozco

Revista Colombiana de Reumatología (English Edition) 7 de diciembre de 2022

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2444440522000681> (de libre acceso en inglés)

Resumen

Introducción. La relación entre eventos adversos y aplicación de medicamentos biológicos en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide ha sido documentada a escala mundial, pero con escasa evidencia en Colombia. Si se asume que los eventos adversos o reacciones medicamentosas con hallazgos clínicos relevantes en la salud, como consecuencia de este tratamiento terapéutico, recaen sobre la calidad de vida del paciente e influyen en los indicadores de salud a escala nacional y en los recursos del sistema, se hace importante evaluar su impacto.

Objetivos. Determinar la frecuencia de eventos adversos o reacciones adversas relacionados con el uso de medicamentos biológicos en una cohorte de pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide de una aseguradora nacional, en el periodo comprendido entre los años 2000 y 2019.

Metodología. Se realizó un estudio descriptivo, transversal y retrospectivo, con alcance analítico, en pacientes diagnosticados

con artritis reumatoide, con terapia biológica, en una aseguradora a escala nacional, con registros en historias clínicas del año 2000 al 2019.

Resultados. Se analizaron 252 registros clínicos de usuarios con diagnóstico de artritis reumatoide y terapia biológica; el 62,7% presentó al menos una reacción adversa; se evaluaron 9 fármacos: tocilizumab, etanercept, adalimumab, abatacept, certolizumab, golimumab, infliximab, rituximab y tofacitinib. Este último es un fármaco incluido en este estudio por solicitud de la aseguradora fuente de la información.

Conclusiones. En la terapia biológica de pacientes con artritis reumatoide, las reacciones adversas son frecuentes, y en un 27,3% resultan severas, lo cual describe un panorama situacional previamente desconocido en Colombia.

Chile. **ISP implementa sistema de notificación de posibles reacciones adversas a medicamentos y vacunas para la ciudadanía y profesionales de la salud**

Instituto de Salud Pública, 7 noviembre, 2022

<https://www.ispch.cl/noticia/isp-implementa-sistema-de-notificacion-de-posibles-reacciones-adversas-a-medicamentos-y-vacunas-para-la-ciudadania-y-profesionales-de-la-salud/>

El Instituto de Salud Pública de Chile (ISP) pone a disposición el nuevo Sistema de Vigilancia Integrado (SVI), que consiste en una plataforma digital para la vigilancia de productos farmacéuticos, cosméticos y dispositivos médicos.

Esta herramienta significa un avance significativo para el sistema de vigilancia nacional debido a que la ciudadanía podrá notificar directamente al ISP posibles reacciones adversas a medicamentos y vacunas, con trazabilidad de sus reportes y posibilitando un aumento en la cobertura de vigilancia de estos productos en el mercado nacional, y en consecuencia recopilar información para minimizar posibles riesgos asociados. Así también, los

profesionales de la salud, centros de salud, laboratorios farmacéuticos y farmacias contarán con esta nueva plataforma para el ingreso de las notificaciones que reciben de parte de sus pacientes.

En el caso de las personas que realicen notificaciones en la plataforma SVI es importante considerar que esta vía no reemplaza la consulta médica para evaluar el tratamiento a la reacción adversa al medicamento o vacuna, y para ello debe comunicarse directamente con su equipo clínico o centro asistencial correspondiente.

La notificación por parte de pacientes, es un aporte para la salud pública y para la toma de decisiones en salud, por esto, invitamos a notificar cualquier efecto adverso que crea que relacionado con la administración de un medicamento o vacuna. Su notificación pasa a formar parte de los informes estadísticos y permite

actualizar la información de seguridad de los medicamentos y vacunas que utilizamos en el país.

La plataforma es segura y se podrá acceder desde cualquier dispositivo a través de: <https://svi.ispch.gob.cl/isp/index>

EE UU. Prevalencia y categorización de los problemas relacionados con los medicamentos en los servicios de urgencias (Prevalence and categorization of drug-related problems in the emergency department)

Jordan D. Haag, Venkatesh R. Bellamkonda, Larshan Perinpam et al.

The Journal of Emergency Medicine, 2022; 63(2):192-199, DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2022.04.016>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2023; 26 (1)

Tags: reacciones adversas a medicamentos, medicamentos ineficaces, problemas con la prescripción de medicamentos, dosis subterapéutica, antiinfecciosos, medicamentos cardiovasculares

Resumen

Antecedentes. Los problemas relacionados con los medicamentos (PRM) son frecuentes entre los pacientes que se atienden en los servicios de urgencias, pero la verdadera incidencia no está clara.

Objetivos. El objetivo primario de este estudio fue determinar la prevalencia de PRM entre los pacientes atendidos en un servicio de urgencias en EE UU. El objetivo secundario fue categorizar estos PRM por tipo de problema y por clase de medicamentos.

Métodos. Se trató de un estudio de cohortes observacional prospectivo de una muestra aleatoria de pacientes atendidos en urgencias SU entre diciembre de 2011 y marzo de 2013. Los farmacéuticos de urgencias examinaron a los pacientes seleccionados al azar para detectar la presencia de un PRM que contribuyera a la visita. Cuatro auditores independientes

evaluaron los resultados para llegar a un consenso sobre la presencia o ausencia de PRMs y su categorización.

Resultados. De los 1039 pacientes cribados en busca de PRMs, 308 (29,6%) presentaban al menos un PRM que había contribuido a su visita al SU. De un total de 443 PRMs, las categorías identificadas con mayor frecuencia fueron las reacciones adversas a medicamentos (n = 193 [43,6%]), medicación ineficaz (n = 69 [15,6%]) y dosis subterapéutica (n = 68 [15,3%]). Los tipos de fármacos implicados con mayor frecuencia fueron los cardiovasculares (n = 113 [26,5%]), los antiinfecciosos (n = 52 [12,2%]) y los analgésicos (n = 58 [13,6%]).

Conclusiones

Una proporción sustancial de las visitas a urgencias se asocian en parte o en su totalidad a PRM. Las reacciones adversas a medicamentos y los medicamentos cardiovasculares son la categoría y la clase de medicación implicadas con mayor frecuencia, respectivamente.

La FDA advierte a siete compañías por vender suplementos dietéticos que dicen tratar enfermedades cardiovasculares

FDA, 17 de noviembre de 2022

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/la-fda-advierte-siete-companias-por-vender-suplementos-dieteticos-que-dicen-tratar-enfermedades>

Hoy, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) emitió cartas de advertencia a siete compañías por vender suplementos dietéticos que afirman curar, tratar, mitigar o prevenir enfermedades cardiovasculares o afecciones relacionadas, como la aterosclerosis, la apoplejía o la insuficiencia cardíaca, incumpliendo con la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos (FD&C Act, por sus siglas en inglés). La FDA insta a los consumidores a no utilizar estos productos u otros similares, ya que no han sido evaluados por la FDA como seguros o eficaces para su uso previsto y pueden ser perjudiciales.

Las cartas de advertencia se enviaron a: Essential Elements (Scale Media Inc.); Calroy Health Sciences LLC; Iwi; BergaMet North America LLC; Healthy Trends Worldwide LLC (Golden After 50); Chambers' Apothecary; y Anabolic Laboratories, LLC.

"Dado que las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en los Estados Unidos, es importante que la FDA proteja al público de los productos y compañías que hacen afirmaciones ilegales para tratarlas. Los suplementos dietéticos

que afirman curar, tratar, mitigar o prevenir las enfermedades cardiovasculares y otras afecciones relacionadas podrían perjudicar a los consumidores que utilizan estos productos en lugar de buscar tratamientos seguros y eficaces aprobados por la FDA a través de proveedores de atención médica cualificados", dijo la doctora Cara Welch, directora de la Oficina de Programas de Suplementos Dietéticos del Centro de Seguridad de los Alimentos y Nutrición Aplicada de la FDA. "Aconsejamos a los consumidores que permanezcan atentos cuando compren en línea o en las tiendas para evitar la compra de productos que puedan poner en riesgo su salud".

Según la Ley FD&C, los productos destinados a diagnosticar, curar, tratar, mitigar o prevenir enfermedades son medicamentos y están sujetos a los requisitos que se aplican a los fármacos, aunque estén etiquetados como suplementos dietéticos. A diferencia de los medicamentos aprobados por la FDA, la agencia no ha evaluado si los productos no aprobados sujetos a las cartas de advertencia anunciadas hoy son eficaces para su uso previsto, cuál podría ser la dosis adecuada, cómo podrían interactuar con los medicamentos aprobados por la FDA u otras

sustancias, o si tienen efectos secundarios peligrosos u otros problemas de seguridad.

La FDA aconseja a los consumidores que hablen con su médico, farmacéutico u otro proveedor de atención médica antes de decidirse a comprar o utilizar cualquier medicamento o suplemento dietético. Algunos suplementos pueden interactuar con medicamentos u otros suplementos. Los proveedores de atención médica trabajarán con los pacientes para determinar qué tratamiento es la mejor opción para su afección.

Si un consumidor cree que un producto puede haberle causado una reacción o una enfermedad, debe dejar de usarlo inmediatamente y ponerse en contacto con su proveedor de

atención médica. La FDA anima a los proveedores de atención médica y a los consumidores a notificar a la agencia cualquier reacción adversa asociada a los productos regulados por la FDA mediante MedWatch o el Portal de Notificación de Seguridad.

La FDA ha pedido a las compañías que respondan en un plazo de 15 días laborables indicando cómo van a resolver los problemas descritos en las cartas de advertencia o proporcionando su razonamiento e información de apoyo sobre por qué creen que los productos no infringen la ley. Si no se corrigen las infracciones con prontitud, se pueden emprender acciones legales, incluida la incautación del producto y/o el requerimiento judicial.

Uso perioperatorio de gabapentina y eventos adversos intrahospitalarios entre adultos mayores después de cirugía mayor

(*Perioperative gabapentin use and in-hospital adverse clinical events among older adults after major surgery*)

Chan Mi Park, Sharon K. Inouye, Edward R. Marcantonio, et al.

JAMA Intern Med. 2022;182(11):1117-1127. doi:10.1001/jamainternmed.2022.3680 (de libre acceso en inglés)

<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2796501>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2023; 26 (1)

Tags: eventos adversos por consumo de gabapentina, dolor perioperatorio, delirio, neumonía

Puntos clave

Pregunta. El uso perioperatorio de gabapentina en adultos mayores tras una intervención quirúrgica mayor ¿se asocia con acontecimientos clínicos intrahospitalarios adversos?

Hallazgos. En este estudio de cohorte con 237.872 adultos de 65 años o más emparejados por puntuación de propensión, los usuarios de gabapentina durante el perioperatorio tras una cirugía mayor tuvieron un riesgo significativamente mayor de delirio, nuevo uso de antipsicóticos y neumonía en comparación con quienes no la usaron.

Significado. Este estudio sugiere que hay que hacer una evaluación cuidadosa de los riesgos y beneficios antes de prescribir gabapentina para tratar el dolor perioperatorio de los pacientes de edad avanzada.

Resumen

Importancia. La gabapentina se ha ido incluyendo cada vez más en un régimen de analgesia multimodal para reducir el uso de opiáceos en el tratamiento del dolor perioperatorio. Sin embargo, la seguridad del uso perioperatorio de la gabapentina en pacientes de edad avanzada sigue siendo incierta.

Objetivo. Analizar los acontecimientos clínicos adversos intrahospitalarios asociados al uso perioperatorio de gabapentina en pacientes de edad avanzada sometidos a cirugía mayor.

Diseño, entorno y participantes. Este estudio retrospectivo de cohorte con datos de la Premier Healthcare Database incluyó a pacientes de 65 años o más que se sometieron a cirugía mayor en hospitales estadounidenses durante los primeros 7 días de ingreso hospitalario entre el 1 de enero de 2009 y el 31 de marzo de 2018, y no usaron gabapentina antes de la cirugía. Los datos se analizaron entre el 14 de junio de 2021 y el 23 de mayo de 2022.

Exposiciones. Uso de gabapentina en los 2 días posteriores a la cirugía.

Medidas principales de resultados. El resultado primario fue el delirio, identificado mediante códigos de diagnóstico, y los resultados secundarios fueron el nuevo uso de antipsicóticos, la neumonía y la muerte intrahospitalaria entre el día postoperatorio 3 y el alta hospitalaria. Para reducir los factores de confusión, se realizó un emparejamiento 1:1 por puntuación de propensión. Se estimaron los cocientes de riesgos (CR) y las diferencias de riesgos (DR) con IC del 95%.

Resultados. Entre los 967.547 pacientes antes del emparejamiento por puntuación de propensión (edad media 76,2 años [DE 7,4]; 59,6% mujeres), la tasa de uso perioperatorio de gabapentina fue del 12,3% (119.087 pacientes). Tras el emparejamiento por puntuación de propensión, se identificaron 237.872 (118 936 pares) usuarios y no usuarios de gabapentina (edad media 74,5 años [DE 6,7]); 62,7% mujeres.

En comparación con los no usuarios, los usuarios de gabapentina tenían un mayor riesgo de delirio (4.040 [3,4%] frente a 3.148 [2,6%]; riesgo relativo (RR) 1,28 [IC 95%, 1,23-1,34]; diferencia de riesgo (DR), 0,75 [IC 95%, 0,75 [0,61-0,89] por 100 personas), nuevo uso de antipsicóticos (944 [0,8%] frente a 805 [0,7%]; RR, 1,17 [IC 95%, 1,07-1,29]; DR, 0,12 [IC 95%, 0,05-0,19] por 100 personas), y neumonía (1.521 [1,3%] frente a 1.368 [1,2%]; RR, 1,11 [IC 95%, 1,03-1,20]; DR, 0,13 [IC 95%, 0,04-0,22] por 100 personas), pero no hubo diferencias en la muerte intrahospitalaria (362 [0,3%] frente a 354 [0,2%]; RR, 1,02 [IC 95%, 0,88-1,18]; DR, 0,00 [IC 95%, -0,04 a 0,05] por 100 personas).

El riesgo de delirio entre los usuarios de gabapentina fue mayor en los subgrupos con alta carga de comorbilidad que en los de baja carga de comorbilidad (índice de comorbilidad combinado <4 frente a ≥4: RR, 1,20 [IC del 95%, 1,13-1,27] frente a 1,40 [IC del 95%, 1,30-1,51]; DR, 0,41 [IC del 95%, 0,28-0,53] frente a 2,66 [IC del 95%, 2,08-3,24] por 100 personas) y enfermedad

renal crónica (ausencia frente a presencia: RR, 1,26 [IC 95%, 1,19-1,33] vs 1,38 [IC 95%, 1,27-1,49]; DR, 0,56 [IC 95%, 0,42-0,69] vs 1,97 [IC 95%, 1,49-2,46] por 100 personas).

Conclusión y relevancia. En este estudio de cohortes, el uso perioperatorio de gabapentina por los pacientes de edad avanzada

después de una cirugía mayor se asoció con un mayor riesgo de delirio, inicio del uso de antipsicóticos y neumonía. Estos resultados sugieren que se debe hacer una evaluación cuidadosa de los riesgos y beneficios antes de prescribir gabapentina para el tratamiento del dolor perioperatorio.

EE UU. **Tendencias de exposición al benzonatato y efectos adversos.** (*Benzonatate exposure trends and adverse events*).

Ivone Kim, Margie Goulding, Fang Tian et al.

Pediatrics 2022; 150 (6): e2022057779. 10.1542/peds.2022-057779

<https://publications.aap.org/pediatrics/article-abstract/150/6/e2022057779/189946/Benzonatate-Exposure-Trends-and-Adverse-Events>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2023; 26 (1)

Antecedentes y objetivos. Cuando los niños utilizan benzonatato pueden experimentar eventos adversos (EA), incluyendo la muerte. Este estudio pretende comprender las tendencias recientes en la exposición al benzonatato y las consecuencias clínicas en los pacientes pediátricos.

Métodos. Este análisis retrospectivo de datos de IQVIA sobre la dispensación de fármacos en farmacias, el Sistema Nacional de Datos sobre Intoxicaciones, el Sistema Nacional de Vigilancia Electrónica de Lesiones-Proyecto Cooperativo de Vigilancia de Efectos Adversos de Medicamentos, el Sistema de Notificación de Efectos Adversos de la FDA y la bibliografía médica evaluó las tendencias de exposición y los EA relacionados con la medicación con benzonatato. En la medida de lo posible, para tener un contexto, se analizaron las tendencias de los antitusígenos narcóticos y no narcóticos.

Resultados. Durante el periodo de estudio, la prescripción pediátrica de benzonatato aumentó, pero se mantuvo baja en comparación con la prescripción pediátrica de antitusígenos que contienen dextrometorfano. Entre los 4.689 casos de exposición

pediátrica al benzonatato informados a los centros de control de envenenamiento de EE UU entre 2010 y 2018, 3.727 casos (80%) fueron por exposiciones a una sola sustancia. De estos, 3.590 casos (77%) fueron exposiciones no intencionales y la mayoría involucró a niños de 0 a 5 años (2.718 casos, 83%). Los casos de exposición intencionada al benzonatato aumentaron entre los niños de 10 a 16 años, con un incremento más pronunciado en las exposiciones a múltiples sustancias. La mayoría de los casos de uso indebido o abuso de benzonatato correspondieron a niños de 10 a 16 años (59 casos, 61%). La proporción de casos con efectos adversos graves fue baja. Hubo pocos casos anuales de EA graves con benzonatato en niños.

Conclusiones. Hubo patrones crecientes de ingestión no intencionada de benzonatato entre los niños de 0 a 5 años y de ingestión intencionada de benzonatato en niños de 10 a 16 años. La prescripción racional y un mejor conocimiento de los efectos tóxicos del benzonatato por parte del proveedor y los cuidadores pueden reducir los riesgos asociados a la exposición al benzonatato.