

Boletín Fármacos: *Farmacovigilancia*

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

Publicado por
Salud y Fármacos



Volumen 22, número 2, mayo 2019



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, Colombia

Webmaster

People Walking

Equipo de Traductores

Núria Homedes, EE UU
Enrique Muñoz Soler, España
Antonio Ugalde, EE.UU.

Editores Asociados

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

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

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

Índice

Boletín Fármacos: Farmcovigilancia 2019; 22 (2)

Investigaciones	
Ataques de pánico relacionados con fármacos Revue Prescrire 2018; 38(419):672-673	1
Ácido valproico y divalproex: Riesgo alto de defectos de nacimiento Worst Pills Best Pills Newsletter, noviembre de 2018	2
Importantes interacciones farmacológicas del clopidogrel (PLAVIX) Worst Pills Best Pills Newsletter article, enero de 2019	4
Interacciones potencialmente peligrosas con la digoxina Worst Pills Best Pills Newsletter, noviembre de 2018	6
Interacciones medicamento-medicamento entre la quimioterapia y los productos cardiovasculares Zukkoor S, Thohan V	8
Un nuevo estudio vincula a las estatinas con un raro trastorno muscular autoinmune Worst Pills Best Pills Newsletter article, enero de 2019	11
Asociaciones entre el uso de fluconazol oral en dosis altas y bajas durante el embarazo en la salud fetal y de los hijos: 3 estudios anidados de casos y controles Anick Bérard, Odile Sheehy, Jin-Ping Zhao, Jessica Gorgui, Sasha Bernatsky, Cristiano Soares de Moura, Michal Abrahamowicz	13
Frecuencia de las reacciones alérgicas a la vacuna triple viral en pacientes con alergia al huevo Sánchez J, Ramírez R, Cardona R.	13
Public Citizen busca la prohibición de peligrosos suplementos alimenticios con cesio Worst Pills Best Pills Newsletter article, diciembre de 2018	14
Identificación de reacciones adversas por dipirona en pacientes de un hospital de tercer nivel Machado-Alba JE, Cardona Trejos EA, Sánchez-Morales LV, Rodríguez-Ramírez LF.	15
Solicitudes y Retiros del Mercado	
Dengvaxia. Filipinas revoca el permiso de comercialización de la vacuna del dengue de Sanofi	16
Fensperida. Europa suspende fármacos con fenspirida por riesgo de anomalías cardíacas	16
Makena. Medicamento que se convirtió en símbolo de la manipulación de precios fracasa en un ensayo clínico	16
Solicitudes y Cambios al Etiquetado/Ficha Técnica	
Elvitegravir/cobicistat. Uso de elvitegravir/cobicistat durante el embarazo: riesgo de fracaso terapéutico y transmisión de la infección VIH de madre a hijo	18
Febuxostat. La FDA agrega un Recuadro de advertencia por el aumento en el riesgo de muerte con el medicamento para la gota Uloric	18
Reacciones Adversas e Interacciones	
Advertencias de seguridad emitidas por EMA en 2018	19
Carbimazol (neo-tomizol®) y tiamazol (tirodil®): riesgo de pancreatitis aguda y nuevas recomendaciones sobre anticoncepción durante el tratamiento	20
Denosumab: disfunción inmune	21
Las estatinas aumentan el riesgo de diabetes de tipo 2, especialmente en pacientes con sobrepeso	22
Ibuprofeno. ¿De qué se trata la alerta que lanzó Francia por el ibuprofeno?	22
Kratom. El supuesto suplemento natural que genera dependencia y abuso. El kratom, que ya había sido tendencia, está siendo relacionado con una serie de muertes en EE UU.	23
Tofacitinib. Estudio de seguridad revela el riesgo de coágulos de sangre en los pulmones y muerte con una dosis más alta de tofacitinib (Xeljanz, Xeljanz XR) en pacientes con artritis reumatoide; la FDA investigará	24
Precauciones	
Vinculan a la terapia hormonal con un ligero aumento en el riesgo de Alzheimer	25
Baloxavir marboxil. Médicos recomiendan precaución con un antigripal descrito como mágico	26
Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y cáncer de pulmón	27
Shringrix. Según los CDC, los efectos secundarios de la vacuna contra la culebrilla (el herpes) son leves, pero el 3% fueron graves	27

Otros temas de farmacovigilancia

Australia. Efectos secundarios y errores de medicación hospitalizan a 250.000 anualmente	29
Cuando el medicamento enferma a los pacientes	30
Así se cuele la alergia a los alimentos en las medicinas	35
Interrogantes en torno a sobrevida sin metástasis en cáncer de próstata	37

Investigaciones

Ataques de pánico relacionados con fármacos

Revue Prescrire 2018; 38(419):672-673

Traducido por Salud y Fármacos

- El término “ataque de pánico” generalmente se refiere al comienzo repentino e impredecible de miedo intenso que aumenta en intensidad durante algunos minutos, con una sensación de catástrofe o muerte inminente, en ocasiones acompañado por síntomas neuropsicológicos, gastrointestinales o cardíacos.

- El Centro de Farmacovigilancia Regional de Toulouse (Francia) analizó 163 casos de ataques de pánico registrados en la base francesa de datos de farmacovigilancia. Se atribuyeron a una variedad de fármacos, a menudo al comienzo del tratamiento, pero en ocasiones tras la retirada del fármaco. Los más comunes fueron: los fármacos psicotrópicos; anti-infecciosos como mefloquina, antirretrovirales, macrólidos y fluoroquinolonas; isotretinoína; y corticoides.

- Los fármacos que pueden producir trastornos similares a los síntomas de ansiedad también tienden a desencadenar ataques de pánico, por ejemplo, los fármacos conocidos por aumentar la frecuencia cardíaca.

El término “ataque de pánico” se emplea para referirse al comienzo repentino e impredecible de miedo o malestar intenso que se agrava con rapidez durante un periodo inferior a 10 minutos [1]. Un ataque de pánico dura entre unos minutos y una hora [1]. Consiste en una sensación de catástrofe o muerte inminente, junto con síntomas como: sensación de dificultad respiratoria o asfixia; mareos o sensación de desmayo; palpitaciones o taquicardia; sudoración; dolor o malestar torácico; sensación de ahogo; sofocos o escalofríos; náuseas o malestar abdominal; miedo a “volverse loco” o perder el control; despersonalización o desrealización [1,2]. Tras un ataque de pánico, el miedo a tener otro ataque de pánico es una fuente adicional de ansiedad [1,2].

¿Los ataques de pánico podrían estar relacionados con los fármacos? El siguiente artículo es un breve análisis de 163 casos de ataques de pánico registrados en la base francesa de datos de farmacovigilancia, realizado por el Centro de Farmacovigilancia Regional de Toulouse (Francia), así como sus principales hallazgos [3].

163 casos en la base de datos de farmacovigilancia francesa.

El análisis de Toulouse se basó en casos clínicos de ataques de pánico registrados entre 1985 y 2014. Se trata de 104 mujeres y 59 hombres con una edad media de 42 años [3].

Aproximadamente 3 de cada 4 pacientes no tenían antecedentes psiquiátricos previos [3,4]. En 27 casos (17%), el efecto adverso fue grave: 25 pacientes requirieron ingreso hospitalario o prolongaron su estancia hospitalaria, y 2 pacientes desarrollaron secuelas [3].

La mayoría de los ataques de pánico se produjeron al poco tiempo de comenzar el tratamiento con el fármaco, bien el mismo día (37% de los casos) o durante la misma semana (59%). Dos tercios de los pacientes experimentaron varios ataques de pánico.

48 pacientes (30%) recibieron tratamiento sintomático, y 19 recibieron seguimiento psiquiátrico [3].

En 13 pacientes (8% de los casos), se produjo un ataque de pánico durante la semana siguiente a la retirada del fármaco, siendo los fármacos implicados una benzodiacepina (principalmente prazepam) en 5 casos, o un opioide (principalmente tramadol) en 5 casos [3,4].

Fármacos psicotrópicos, anti-infecciosos y corticoides. Los ataques de pánico se atribuyeron a fármacos conocidos por sus efectos psicotrópicos en el 36% de los casos [4].

A veces estos efectos psicotrópicos se emplean de forma terapéutica. Éste fue el caso de los antidepresivos (22 casos), incluyendo los denominados inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (12 casos) y mianserina (4 casos); antiepilépticos (8 casos), principalmente pregabalina (5 casos); y metilfenidato, una anfetamina empleada para el trastorno de déficit de atención y algunos tipos de narcolepsia (3 casos).

Los fármacos sospechosos cuyos efectos psicotrópicos son conocidos, pero no de forma terapéutica incluyeron principalmente: agentes anti-infecciosos como el antipalúdico mefloquina (14 casos), antirretrovirales (8 casos), antibióticos como macrólidos o fluoroquinolonas (7 casos); isotretinoína, un retinoide empleado para el acné severo (9 casos); y corticoides como prednisona (3 casos) y budesonida inhalada (3 casos) [3,4].

Entre los ataques de pánico notificados, algunos fueron secundarios a otros efectos adversos, como reacciones alérgicas atribuidas a fármacos oncológicos o fármacos que actúan sobre el sistema inmunitario [3]. Parecían seguir a una sensación de malestar intenso.

Fármacos que pueden producir síntomas similares a la ansiedad. El comienzo de síntomas semejantes al estado de ansiedad parece precipitar un ataque de pánico en algunos pacientes [5]. Por ejemplo, con el uso de levotiroxina, una hormona tiroidea con un margen terapéutico estrecho, aparecen signos de sobredosis incluso con un ligero incremento en la concentración plasmática, y consisten esencialmente en palpitaciones, nerviosismo, temblores, hiperactividad, aumento de la sudoración e insomnio [5].

Los casos de ataques de pánico identificados en los resúmenes de acceso público de la base de datos de farmacovigilancia europea implican a fármacos que pueden producir en ocasiones una taquicardia marcada como salbutamol, pseudoefedrina, metilfenidato, bupropión y los nitratos [6-8].

Los ataques de pánico casi nunca se mencionan en la Ficha Técnica de los fármacos implicados [9-11].

En la práctica. Los ataques de pánico rara vez se atribuyen a los fármacos. Sin embargo, cuando un paciente sufre un ataque de pánico, sería de ayuda plantear la posibilidad de que un fármaco esté implicado y considerar su retirada. De forma similar, vale la pena enfatizar la importancia de disminuir de forma gradual la terapia con benzodiacepinas antes que interrumpir el tratamiento bruscamente.

Búsqueda bibliográfica de *Prescrire* hasta el 28 de junio de 2018

Referencias

1. Roy-Byrne PP et al. "Panic disorder in adults: epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, course, assessment, and diagnosis" *UpToDate*. www.uptodate.com acceso 6 de mayo de 2018: 15 páginas.
2. "Panic disorder". En: "Martindale The Complete Drug Reference" The Pharmaceutical Press, Londres. www.medicinescomplete.com acceso 6 de mayo de 2018: 4 páginas.
3. Abadie D et al. "Drug-induced panic attacks: analysis of cases registered in the French pharmacovigilance database" *J Psychiatr Res*

- 2017; 90: 60-66.
4. Essilini E et al. "Drug-induced panic attacks: analysis of the French pharmacovigilance database" 36th Caen Pharmacovigilance Meeting, 21-23 de abril de 2015. *Fundam Clin Pharmacol* 2015; 29 (suppl.1): 37 (resumen PM 2-013:versión completa 1 página).
5. Prescrire Editorial Staff "Levothyroxine: panic attacks" *Prescrire Int* 2017; 26 (187): 268.
6. Prescrire Rédaction "Fiche E2f. Tachycardies médicamenteuses en bref" *Rev Prescrire* 2018; 38 (416 suppl. Interactions médicamenteuses).
7. European Medicines Agency "Suspected adverse drug reaction reports for substances: salbutamol, pseudoephedrine, methylphenidate, bupropion" Abril 2018. www.adrreports.eu acceso 16 de julio de 2018.
8. ANSM "RCP-Concerta" 12 de febrero de 2018: 11 páginas.
9. ANSM "RCP-Deroxat" 16 de noviembre de 2017: 13 páginas.
10. European Commission "SPC-Lyrica" 19 de febrero de 2018: 111 páginas.
11. ANSM "RCP-Lariam" 23 de febrero de 2018: 11 páginas.

Ácido valproico y divalproex: Riesgo alto de defectos de nacimiento (*Valproic Acid and Divalproex: High Risk of Birth Defects*) *Worst Pills Best Pills Newsletter*, noviembre de 2018 Traducido por William Louth

En 1978, la FDA aprobó el uso de ácido valproico (Depakene)—también llamado valproato—para tratar la epilepsia, un trastorno cerebral que causa convulsiones recurrentes [1]. En 1983, la FDA aprobó un fármaco íntimamente relacionado, el divalproex (Depakote), que consiste esencialmente de dos moléculas de ácido valproico unidas, que tras ser ingeridas se convierten en valproato, la sustancia activa [2]. El divalproex fue aprobado para tratar las convulsiones y el trastorno bipolar y para prevenir migrañas.

Hace años que se reconocen los graves efectos adversos del consumo del valproato durante el embarazo en el desarrollo fetal. El fármaco puede causar síndrome de valproato fetal [3]. Este síndrome se caracteriza por varios defectos, incluyendo defectos cardíacos, anomalías faciales y esqueléticas, labio y paladar hendidos y retraso en los hitos/marcadores del desarrollo postnatal. Algunos estudios han demostrado que el valproato

puede aumentar casi cuatro veces el riesgo de desarrollar malformaciones graves [4].

Uno de los defectos de nacimiento que el valproato provoca más comúnmente es la espina bífida, una condición que afecta el desarrollo de la columna vertebral y de la médula espinal. La exposición fetal al valproato aumenta el riesgo de espina bífida entre 10 y 20 veces [5-7].

Además de las malformaciones presentes al momento de nacer, algunos estudios han demostrado que niños con exposición prenatal al valproato presentan entre 8 y 11 puntos menos de coeficiente intelectual que estuvieron expuestos a otros tipos de fármacos antiépilépticos durante el embarazo [8]. La exposición fetal al valproato se asocia con un aumento en el riesgo de autismo [9].

La FDA exige una advertencia en "caja negra" en las etiquetas del ácido valproico y divalproex acerca de los riesgos de defectos de nacimiento*.

El uso de valproato puede causar defectos graves de nacimiento, particularmente defectos del tubo neural (problemas en el desarrollo embrionario del cerebro, médula espinal y columna vertebral embrionarios). Adicionalmente, la exposición prenatal al valproato puede resultar en coeficientes intelectuales más bajos.

El valproato nunca debe utilizarse para la prevención de migrañas en mujeres embarazadas. El valproato únicamente puede utilizarse en mujeres embarazadas con epilepsia o trastorno bipolar si otros medicamentos no han logrado controlar sus síntomas o son inaceptables

El valproato no debe administrarse a mujeres en edad fértil, a menos que el fármaco sea esencial para el manejo de su condición médica de base. Esto es especialmente importante cuando se considera el tratamiento con valproato para la afecciones que generalmente no provocan daño permanente o muerte (por ejemplo, la migraña). Las mujeres deben utilizar un método anticonceptivo eficaz mientras usan valproato*.

*Nota: La advertencia de la FDA se ha parafraseado, en parte, del etiquetado de producto aprobado por la FDA.

Advertencias de la FDA

Desde al menos el 2006, las etiquetas del ácido valproico y de divalproex han incluido una advertencia de “caja negra” exigida por la FDA acerca del riesgo de defectos de nacimiento graves (ver la caja arriba). En 2009, la FDA emitió una alerta de seguridad que reiteró las advertencias acerca de la habilidad del fármaco para causar defectos de nacimiento importantes, incluyendo defectos del tubo neural, del cráneo, deformidades faciales y malformaciones cardiovasculares [10].

En 2011 y 2013, la FDA publicó dos comunicaciones de seguridad acerca del uso de valproato durante el embarazo y el riesgo de disminución del coeficiente intelectual, así como problemas de desarrollo cognitivo en niños [11,12]. En su comunicado del 2013, la agencia aconseja que el valproato no se utilice nunca en mujeres embarazadas para prevenir migrañas, y que en estas mujeres se utilice solamente para el tratamiento de la epilepsia o del trastorno bipolar cuando otros medicamentos no hayan sido eficaces o sean inaceptables.

Barreras a la prevención de defectos de nacimiento

Existen diferentes factores que hacen que la prescripción de ácido valproico y de divalproex a mujeres y niñas en edad fértil sea riesgosa. Primero, cerca de la mitad de los embarazos en EE UU no son planeados [13]. Segundo, muchos médicos no informan adecuadamente a las pacientes en edad fértil acerca de los riesgos de defectos de nacimiento asociados a muchos medicamentos [14-15]. Sin embargo, la mayoría de las mujeres que reciben prescripciones de medicamentos dicen que confían en que el proveedor de servicios de salud que emita prescripciones las informará bien acerca de si el medicamento pudiera potencialmente causar defectos de nacimiento [16].

Cabe destacar que el valproato afecta el desarrollo fetal durante los primeros meses de embarazo, cuando muchas mujeres no saben que están embarazadas [17]. Esto es particularmente problemático, ya que hitos clave en el desarrollo del sistema nervioso ocurren temprano, en el primer trimestre.

Preocupa que, a pesar del creciente reconocimiento de los riesgos de defectos de nacimiento asociados al valproato, el número de mujeres en edad fértil a las que se les prescribió valproato para condiciones diferentes a epilepsia incrementó discretamente entre 1996-1998, y 2005-2007.

Qué puede hacer usted

Si usted es una mujer en edad fértil y tiene convulsiones o trastorno bipolar, debe evitar el uso de valproato, a menos que otros medicamentos no hayan sido eficaces para controlar su enfermedad de manera adecuada o que le produzcan efectos adversos inaceptables. Asimismo, usted debe utilizar algún método anticonceptivo efectivo mientras utilice valproato. No deje de tomar ningún medicamento anticonvulsivo sin antes consultarlo con su médico, ya que la discontinuación abrupta de cualquier medicamento anticonvulsivo puede llevar a la recurrencia de las convulsiones.

Si usted es una mujer en edad fértil y está tomando valproato para migrañas, hable con su médico acerca de cambiar a otro

medicamento para controlar sus síntomas.

Referencias

- AbbVie. Drug label: valproic acid (DEPAKENE). May 2018. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/getFile.cfm?setid=b43ff78c-8e7d-475c-8095-773d03c94437&type=pdf&name=b43ff78c-8e7d-475c-8095-773d03c94437>. Accessed September 10, 2018.
- AbbVie. Drug label: divalproex (DEPAKOTE). May 2018. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/getFile.cfm?setid=acc183a0-4a81-4023-bd6b-fbe477846dca&type=pdf&name=acc183a0-4a81-4023-bd6b-fbe477846dca>. Accessed September 10, 2018.
- National Institutes of Health, National Center for Advancing Translational Sciences. Fetal valproate syndrome. <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/5447/fetal-valproate-syndrome>. Accessed September 10, 2018.
- Koren G, Nava-Ocampo AA, Moretti ME, et al. Major malformations with valproic acid. *Can Fam Physician*. 2006;52(4):441-442, 444, 447.
- Centers for Disease Control and Prevention. International notes, valproic acid and spina bifida: A preliminary report—France. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 1982;31(42):565-566.
- Gotlib D, Ramaswamy R, Kurlander JE, et al. Valproic acid in women and girls of childbearing age. *Curr Psychiatry Rep*. 2017;19(9):58.
- Jentink J, Loane MA, Dolk H, et al. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Engl J Med*. 2010;362(23):2185-2193.
- Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: Valproate anti-seizure products contraindicated for migraine prevention in pregnant women due to decreased IQ scores in exposed children. May 6, 2013. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm350684.htm>. Accessed September 10, 2018.
- Christensen J, Gronborg TK, Sorensen MJ, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*. 2013;309(16): 1696-1703.
- FDA warns pregnant women taking Depakote, Depakene. *Psych Central*. <https://psychcentral.com/news/2009/12/05/fda-warns-pregnant-women-taking-depakote-depakene/9977.html>. Accessed September 10, 2018.
- Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: Valproate anti-seizure products contraindicated for migraine prevention in pregnant women due to decreased IQ scores in exposed children. May 6, 2013. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm350684.htm>. Accessed September 10, 2018.
- Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: Children born to mothers who took valproate products while pregnant may have impaired cognitive development. June 30, 2011. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm261543.htm>. Accessed September 10, 2018.
- Finer LB, Zolna MR. Shifts in intended and unintended pregnancies in the United States, 2001–2008. *Am J Public Health*. 2014;104(Suppl 1):S43-48.
- Wisner KL, Leckman-Westin E, Finnerty M, Essock SM. Valproate prescription prevalence among women of childbearing age. *Psychiatr Serv*. 2011;62(2):218-220.
- Schwarz EB, Mattocks K, Brandt C, et al. Counseling of female veterans about risks of medication-induced birth defects. *J Gen Intern Med*. 2013;28(Suppl 2):S598-S603.
- Ibid*.
- Jentink J, Loane MA, Dolk H, et al. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Engl J Med*. 2010;362(23):2185-2193.

Importantes interacciones farmacológicas del clopidogrel (PLAVIX)*(Important Clopidogrel (PLAVIX) Drug Interactions)**Worst Pills Best Pills Newsletter article, enero de 2019*

Traducido por William Louth

Los pacientes que toman el fármaco clopidogrel (PLAVIX) deberían saber que tiene importantes interacciones con muchos otros fármacos de prescripción y de venta libre.

El clopidogrel es un fármaco utilizado ampliamente que inhibe las plaquetas y, por lo tanto, previene la formación de coágulos. La FDA ha aprobado su uso para reducir el riesgo de presentar un infarto cardíaco o un infarto cerebral en el siguiente grupo de pacientes:

Pacientes con síndrome coronario agudo que ameriten tratamiento con medicamentos, un stent (un aditamento de malla metálica cilíndrico que se coloca en una arteria coronaria para mantenerla abierta) o cirugía de bypass de arterias coronarias. El síndrome coronario agudo incluye la angina inestable (empeoramiento de dolor precordial debido a un flujo inadecuado de sangre al corazón) o cambios en el electrocardiograma (ECG) que sugieran un infarto en progreso.

Pacientes con cambios electrocardiográficos definitivos que indiquen que está ocurriendo un infarto agudo de miocardio y que deben ser tratados con medicamentos.

Pacientes con historial de un infarto cardíaco o un infarto cerebral o que tengan un diagnóstico establecido de enfermedad vascular periférica (por ejemplo, con evidencia de arterias estrechas o bloqueadas en las piernas o en el cuello) [1].

Para los primeros dos grupos de pacientes, el clopidogrel debe ser tomado en combinación con aspirina, otro fármaco inhibidor de plaquetas.

El grupo de Investigación de Public Citizen ha designado al clopidogrel como un fármaco de uso limitado.

Fármacos que bloquean la activación del clopidogrel

Al igual que muchos otros fármacos, unas sustancias que se producen en el hígado, llamadas enzimas, metabolizan (degradan o modifican químicamente) al clopidogrel. El clopidogrel no es capaz, por sí mismo, de inhibir las plaquetas. Para ser efectivo, las enzimas hepáticas tienen que convertirlo a su forma activa después de haber sido ingerido.

Cuando el clopidogrel se consume junto con otros fármacos que bloquean alguna de las enzimas hepáticas que activan al clopidogrel, existe la posibilidad de que los pacientes no logren el nivel deseado de inhibición plaquetaria que se requiere para prevenir la formación de coágulos sanguíneos que pudieran causar infartos cardíacos e infartos cerebrales. El cuadro 1 (debajo) provee un listado de fármacos para los cuales existe evidencia de buena-a-excelente de que bloquean la activación hepática del clopidogrel y, por lo tanto, disminuyen sus efectos antiplaquetarios [2].

Cuadro 1: Ejemplos de fármacos que bloquean la activación del clopidogrel y disminuyen su efectividad como inhibidor plaquetario.

Nombre genérico	Nombre de marca
Antidepresivos – Inhibidores selectivos de la reabsorción de la serotonina	
fluoxetine*	Prozac, Sarafem, Selfemra, Symbyax**
luvoxamine*	Luvox
Bloqueadores del Canal del Calcio	
amlodipine*	Azor,** Caduet,** Consensi,** Exforge,** Lotrel,** Norvasc, Prestalia,** Tribenzor,** Twynsta**
diltiazem*	Cardizem, Cartia XT, Diltzac, Taztia XT, Tiazac
nifedipine*	Adalat CC, Afeditab CR, Procardia XI
Inhibidores de la bomba de protones	
esomeprazole*	Nexium, Nexium 24hr,† Vimovo**
lansoprazole*	Prevacid, Prevacid 24 Hr†
omeprazole*	Prilosec, Prilosec de venta libre,† Zegerid,** Zegerid de venta libre**,†
rabeprazole*	Aciphex

*Designado como de Uso Limitado.

**Fármaco combinado que contiene al menos otro ingrediente activo no listado.

†Producto de venta libre.

Se ha demostrado que cuatro inhibidores de la bomba de protones (PPIs por sus siglas en inglés) de uso frecuente —y asiduamente mal utilizados y sobreatualizados—interfieren con la activación del clopidogrel. Los PPIs, que se encuentran disponibles en presentaciones tanto para la venta con prescripción como para la venta libre, suprimen la producción de ácido estomacal y se utilizan para el manejo de la acidez (pirosis) y otras condiciones. Se ha demostrado que dos de estos fármacos, el omeprazol (Prilosec, Prilosec de venta libre, Zegerid, Zegerid

de venta libre) y el esomeprazol (Nexium, Nexium 24HR, Vimovo), inhiben una de las enzimas hepáticas que juega un papel fundamental en la activación del clopidogrel. El etiquetado/ficha técnica del clopidogrel advierte acerca del uso concomitante del fármaco con esomeprazol u omeprazol [3].

Es importante destacar que varios estudios han encontrado que en pacientes que toman clopidogrel para alguno de sus usos aprobados, el uso concomitante de un PPI se asoció con un

aumento en el riesgo de serios eventos adversos cardiovasculares, tales como infartos cardíacos, infartos cerebrales o muerte por causas cardiovasculares [4-7]. Estos hallazgos sugieren fuertemente que el uso concomitante de PPIs con clopidogrel puede causar disminuciones clínicamente importantes de los benéficos efectos antiplaquetarios del clopidogrel.

Otros fármacos que se ha encontrado que interfieren con la activación del clopidogrel incluyen dos antidepresivos y tres bloqueadores de los canales de calcio que se utilizan para tratar la hipertensión.

Fármacos que aumentan el riesgo de sangrado del clopidogrel

Tal como con otros fármacos antiplaquetarios, uno de los mayores efectos adversos del clopidogrel es el sangrado, que en casos severos puede poner en riesgo la vida. El cuadro 2 provee ejemplos de fármacos comúnmente utilizados que pueden interferir con la función plaquetaria y aumentar los efectos

antiplaquetarios del clopidogrel, aumentando así el riesgo de sangrado.

Los ejemplos incluyen dos tipos de antidepresivos de uso frecuente—inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (SSRIs por sus siglas en inglés) e inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (tales como la venlafaxina [Effexor XR]) [8,9]. Cabe destacar que dos antidepresivos SSRI—fluoxetina (Prozac, Sarafem, Selfemra, Symbyax) y fluvoxamina (Luvox)—también figuran en el Cuadro 1 como fármacos que pueden bloquear la activación del clopidogrel, lo que hace que sus interacciones con clopidogrel sean particularmente complejas.

El uso concomitante de clopidogrel con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, el ibuprofeno [Advil]), que pueden interferir con la función plaquetaria y dañar el revestimiento interno del estómago, incrementa el riesgo de sangrado gastrointestinal.[10]

Cuadro 2: Ejemplos de fármacos que pueden incrementar el riesgo de sangrado cuando se toman concomitantemente con clopidogrel.

Nombre Genérico	Nombre de Marca
Antidepresivos – Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina	
citalopram*	Celexa
escitalopram*	Lexapro
fluoxetine*	Prozac, Sarafem, Selfemra, Symbyax**
fluvoxamine*	Luvox
paroxetine*	Paxil, Pexeva
sertraline*	Zoloft
Antidepresivos – Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina-norepinefrina.	
desvenlafaxine*	Khedezla, Pristiq
duloxetine***	Cymbalta
venlafaxine*	Effexor XR
Anti-inflamatorios no esteroideos	
diclofenaco***	Arthrotec,** Cambia, Zipsor, Zorvolex
fenoprofen*	Nalfon
flurbiprofen	Solo como genérico
ibuprofen	Advil,† Duexis,** Ibu-Tab, Ibuprohm,† Midol Liquid Gels,† Motrin Ib,† Profen,† Reprexain,** Sine-Aid Ib,**,† Tab-Profen†
indomethacin***	Indocin, Tivorbex
ketoprofen	Solo como genérico
ketorolac***	Solo como genérico
naproxen	Aleve,† Anaprox DS, EC-Naprosyn, Naprelan, Naprosyn, Treximet,** Vimovo**
piroxicam***	Feldene
sulindac*	Solo como genérico
tolmetin*	Solo como genérico

*Designado como de Uso Limitado

**Fármaco combinado que contiene al menos otro ingrediente activo no listado

***Designado como fármaco que no debe ser utilizado

†Producto de venta libre

Otros fármacos que pueden interactuar con clopidogrel.

Tomar clopidogrel con el anticoagulante warfarina (Coumadin, Jantoven), que puede incrementar el riesgo de sangrado.

Finalmente, el uso concomitante del fármaco repaglinida (Prandimet, Prandin), para tratar diabetes, y clopidogrel puede producir niveles de glucosa sanguínea peligrosamente bajos porque el clopidogrel incrementa la cantidad de repaglinida en la sangre. Las bajadas severas de glucosa sanguínea pueden causar

pérdida de la conciencia, convulsiones, daño cerebral e incluso la muerte [11].

Qué puede hacer usted

Este tipo de interacciones farmacológicas potencialmente peligrosas reiteran la importancia de cargar con usted todas las medicinas que toma cada vez que visite a cualquier médico. Debido a que muchos fármacos, incluyendo algunos no listados en este artículo, afectan la actividad de las enzimas que metabolizan el clopidogrel o interactúan con él de otras maneras,

usted debe preguntar a su médico si cualquiera de los otros medicamentos que usted está tomando pudiera interferir con su tratamiento con clopidogrel.

Referencias

1. Bristol-Myers Squibb/Sanofi Pharmaceuticals Partnership. Label: clopidogrel bisulfate (PLAVIX). May 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/020839s070lbl.pdf. Accessed October 23, 2018.
2. IBM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Accessed October 6, 2018.
3. Bristol-Myers Squibb/Sanofi Pharmaceuticals Partnership. Label: clopidogrel bisulfate (PLAVIX). May 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/020839s070lbl.pdf. Accessed October 23, 2018.
4. Ho PM, Maddox TM, Wang L, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA*. 2009;301(9):937-44.
5. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ*. 2009;180(7):713-718.
6. Kreutz RP, Stanek EJ, Aubert R, et al. Impact of proton pump inhibitors on the effectiveness of clopidogrel after coronary stent placement: The Clopidogrel Medco Outcomes Study. *Pharmacotherapy*. 2010;30(8):787-796.
7. Bhurke SM, Martin BC, Li C, et al. Effect of the clopidogrel-proton pump inhibitor drug interaction on adverse cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. *Pharmacotherapy*. 2012;32(9):809-818.
8. IBM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Accessed October 6, 2018.
9. Bristol-Myers Squibb/Sanofi Pharmaceuticals Partnership. Label: clopidogrel bisulfate (PLAVIX). May 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/020839s070lbl.pdf. Accessed October 23, 2018.
10. Bristol-Myers Squibb/Sanofi Pharmaceuticals Partnership. Label: clopidogrel bisulfate (PLAVIX). May 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/020839s070lbl.pdf. Accessed October 23, 2018.
11. Health Canada Warns of Dangerous Drug Interaction. *Worst Pills, Best Pills News*. January 2016. http://www.worstpills.org/member/newsletter.cfm?n_id=1007. Accessed October 23, 2018.

Interacciones potencialmente peligrosas con la digoxina (*Potentially Dangerous Digoxin Drug Interactions*)

Worst Pills Best Pills Newsletter, noviembre de 2018

Traducido por William Louth

La digoxina (Lanoxin), un fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y para controlar la frecuencia cardíaca en pacientes con fibrilación auricular (una alteración del ritmo cardíaco frecuente, caracterizada por una frecuencia cardíaca irregular y a menudo rápido) [1] puede interactuar con varias docenas de fármacos. Estas interacciones pueden resultar tanto en toxicidad por digoxina como en disminución de la efectividad de la digoxina, dependiendo del otro fármaco con el que se utilice concomitantemente.

La digoxina fue inicialmente aprobada por la FDA en 1954. Habiendo sido uno de los medicamentos cardíacos más comúnmente prescritos, el uso de la digoxina ha declinado significativamente en años recientes [2]. Sin embargo, con más de 5 millones de prescripciones surtidas en 2015, la digoxina continúa siendo uno de los 200 fármacos más comúnmente prescritos en EE UU, y la posibilidad de peligrosas interacciones entre la digoxina y otros fármacos (especialmente en adultos mayores que utilizan más fármacos de prescripción) es aún muy alta.

Aunque es muy útil para algunos pacientes, la digoxina tiene una “ventana terapéutica estrecha”. Esto significa que los niveles sanguíneos de digoxina deben mantenerse de manera precisa dentro de un rango muy estrecho para que funcione como está previsto. Un incremento moderado en el nivel sanguíneo de digoxina superior a ese rango, en ocasiones, produce toxicidad severa; mientras que una disminución moderada puede disminuir el efecto terapéutico deseado sustancialmente. La dosis del fármaco debe ajustarse para que sea efectiva y segura. Por esta razón, los pacientes que usan digoxina deben hacerse análisis de sangre periódicamente para monitorear los niveles del fármaco.

Fármacos que aumentan los niveles de digoxina

El Cuadro 1 lista 40 fármacos que, al consumirse

concomitantemente con digoxina, pueden incrementar los niveles sanguíneos de la digoxina [3]. La mayoría de estos fármacos aumentan los niveles de digoxina bloqueando el efecto de la glicoproteína P (PGP) [4], una sustancia que existe naturalmente en los intestinos, riñones y otros órganos [5]. La PGP de los intestinos y riñones normalmente elimina la digoxina del cuerpo excretándola en las heces y orina, respectivamente, disminuyendo así los niveles sanguíneos del fármaco [6]. Al consumirse con digoxina, los fármacos que inhiben la actividad de la PGP reducen la eliminación intestinal y renal de la digoxina, aumentando el riesgo de toxicidad por digoxina.

Los fármacos en el Cuadro 1 están divididos en tres grupos, según la magnitud de su efecto en los niveles de digoxina. Estos incluyen ciertos fármacos utilizados comúnmente para tratar infecciones bacterianas, fúngicas o virales (tales como la claritromicina [Biaxin]); hipertensión (tales como el carvedilol [Coreg]); ritmos cardíacos anormales (tales como quinidina [solamente como genérico]); acidez gástrica (tales como lansoprazol [Prevacid]); diabetes tipo 2 (tales como metformina [Fortamet, Glucophage]); colesterol elevado (tales como atorvastatina [Caduet, Lipitor]); y dolor o fiebre (tales como el ibuprofeno [Advil]).

Los síntomas más frecuentes de toxicidad por digoxina son pérdida del apetito, náusea, vómito y fatiga [7]. Los pacientes también pueden experimentar problemas visuales (tinte verde o amarillo, visión borrosa, halos) y síntomas neurológicos (dolores de cabeza, debilidad, mareos, confusión, ansiedad, depresión, delirio y alucinaciones). Puede presentarse un amplio rango de ritmos cardíacos anormales y peligrosos, que incluso pueden poner en peligro la vida —especialmente en casos de toxicidad severa por digoxina.

Cuadro 1: Fármacos que incrementan los niveles sanguíneos de digoxina

Nombre genérico	Nombre(s) de marca
Fármacos que aumentan los niveles de digoxina más de 50%	
amiodarona*	Pacerone
captopril*	Solamente genérico
claritromicina*	Biaxin
dronedarona**	Multaq
eritromicina	E.E.S, Ery-Tab, Eryc, Eryped
itraconazol*	Onmel, Sporanox (use only for serious fungal infections)
Lapatinib	Tykerb
propafenona	Rythmol Sr
quinidina*	Solamente genérico
Ranolazina	Ranexa
Ritonavir	Kaletra,*** Norvir, Technivie,*** Viekira***
tetraciclina*	Achromycin V, Pylera***
verapamilo	Calan, Tarka,*** Verelan
Fármacos que aumentan los niveles de digoxina menos de 50%	
atorvastatina	Caduet,*** Lipitor
carvedilol	Coreg
diltiazem*	Cardizem, Cartia XT, Diltzac, Taztia XT, Tiazac
indometacina**	Indocin, Tivorbex
mirabegron**	Myrbetriq
nefazodona**	Solamente genérico
nifedipino*	Adalat CV, Afeditab CT, Procardia, Procardia XL
propantelina	Solamente genérico
quinine†	Qualaquin
rabeprazol*	Aciphex
saquinavir	Invirase
espironolactona*	Aldactazide,*** Aldactone, Carospir
telmisartán*	Micardis, Micardis HCT,*** Twynsta***
ticagrelor	Brilinta
tolvaptán*	Jynarque, Samsca
trimetoprim	Bactrim,*** Primisol, Septra,*** Sulfatrim Pediatrico***
Fármacos que aumentan los niveles de digoxina en una magnitud desconocida	
alprazolam††	Xanax
azitromicina*	Zithromax
ciclosporina	Gengraf, Neoral, Sandimmune
diclofenaco**	Arthrotec, Cambia, Zipsor, Zorvolex
difenoxilato**	Lomotil***
esomeprazol*	Nexium, Vimovo***
ibuprofeno	Advil, Duexis,*** Ibu-Tab, Ibuprohm, Midol Liquid Gels, Motrin Ib, Profen, Reprexain,*** Tab-Profen
ketoconazol**	Solamente genérico
lansoprazol*	Prevacid
metformina*	Actoplus MET,*** Fortamet, Glucophage, Glumetza, Invokamet,*** Janumet,*** Jentadueto,*** Kazano,*** Kombiglyze XR, Prandimet,*** Riomet, Segluromet,*** Synjardy,*** Xigduo XR***
omeprazol*	Prilosec, Zegerid***

*Designado como de Uso Limitado

**Designado como fármaco que no debe ser utilizado

*** Fármaco combinado que contiene al menos otro ingrediente activo no listado

†Designado como fármaco que únicamente debe ser utilizado para malaria

††Designado como fármaco que únicamente debe ser utilizado para ataques de pánico

Fármacos que disminuyen los niveles de digoxina

El Cuadro 2 lista 10 fármacos y un suplemento dietético (hierba de San Juan) que pueden disminuir los niveles de digoxina. Algunos de estos fármacos disminuyen los niveles de digoxina al aumentar la actividad renal e intestinal de la PGP [8]. Otros interfieren con la absorción intestinal de la digoxina. Tomar cualquiera de estos tipos de fármacos con digoxina puede

disminuir o impedir los efectos deseados de la digoxina.

Los fármacos que pueden disminuir los niveles de digoxina incluyen ciertos fármacos para la diabetes (tales como el miglitol [Glyset]), los niveles elevados de colesterol (tales como colestiramina [Prevalite]), las convulsiones (tales como fenitoína [Dilantin]) y las infecciones (tales como rifampicina [Rifadin]).

Cuadro 2: Fármacos que disminuyen los niveles sanguíneos de digoxina

Nombre genérico	Nombre de marca
acarbosa	Precose
colestiramina*	Prevalite
colestipol	Colestid
metoclopramida*	Metozolv, Reglan
miglitol	Glyset
penicilamina	Cuprimine, Depen
fentoína	Dilantin, Phenytek
rifampicina	Rifadin, Rifamate***, Rifater***, Rimactane
hierba de San Juan**	suplemento dietético
sucralfato*	Carafate
sulfasalazina	Azulfidine

*Designado como de Uso Limitado

**Designado como fármaco que no debe ser utilizado

*** Fármaco combinado que contiene al menos otro ingrediente activo no listado

Niveles bajos de potasio también pueden aumentar el riesgo de toxicidad

El riesgo de toxicidad por digoxina aumenta cuando los niveles de potasio en la sangre caen por debajo de lo normal. Es importante destacar que algunos diuréticos, a veces llamados “píldoras de agua” (por ejemplo, hidroclorotiazida [Microzide] y furosemida [Lasix]), se administran a menudo con digoxina y estos fármacos pueden causar depleción de potasio. Por lo tanto, aquellos pacientes que tomen estos diuréticos junto con digoxina requieren mediciones periódicas de niveles de potasio en la sangre. Los pacientes pueden prevenir la depleción de potasio consumiendo alimentos ricos en potasio, tales como frutas frescas y deshidratadas, vegetales frescos y deshidratados, jugos frescos y enlatados y carnes frescas.

Qué puede hacer usted

Estos tipos de interacciones potencialmente peligrosas enfatizan

la importancia de llevar con usted todos los medicamentos de prescripción y de venta libre que usted consuma, cada vez que visite a algún médico. Debido a que muchos fármacos, incluyendo otros no listados en este artículo, pueden afectar los niveles de digoxina, averigüe con su médico si otros fármacos prescritos interactuarán con su tratamiento con digoxina.

Si usted está tomando digoxina y usted comienza o finaliza un tratamiento con algún fármaco que pudiera aumentar o disminuir los niveles de digoxina en la sangre, pregunte a su médico si será necesario ajustar la dosis de digoxina o si existe un fármaco alternativo que no interactúe con digoxina. Es posible que su médico tenga que medir sus niveles de digoxina en la sangre tras cualquier ajuste en la dosis de digoxina.

Referencias

1. Concordia Pharmaceuticals. Label: digoxin tablet (LANOXIN). August 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/02/0405s14lbl.pdf. Accessed September 4, 2018.
2. ClinCalc. Digoxin: Drug usage statistics, United States, 2005-2015. <http://clincalc.com/DrugStats/Drugs/Digoxin>. Accessed September 4, 2018.
3. Concordia Pharmaceuticals. Label: digoxin tablet (LANOXIN). August 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/02/0405s14lbl.pdf. Accessed September 4, 2018.
4. Levine M, O'Connor A. Digitalis (cardiac glycoside) poisoning. *UpToDate*. June 13, 2018.
5. Ledwith KV, Roberts AG. Cardiovascular ion channel inhibitor drug-drug interactions with P-glycoprotein. *AAPS J*. 2017;19(2):409-420.
6. Levine M, O'Connor A. Digitalis (cardiac glycoside) poisoning. *UpToDate*. June 13, 2018.
7. Concordia Pharmaceuticals. Label: digoxin tablet (LANOXIN). August 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/02/0405s14lbl.pdf. Accessed September 4, 2018.
8. Levine M, O'Connor A. Digitalis (cardiac glycoside) poisoning. *UpToDate*. June 13, 2018.

Interacciones medicamento-medicamento entre la quimioterapia y los productos cardiovasculares

(Drug-Drug Interactions of Common Cardiac Medications and Chemotherapeutic Agents)

Zukkoor S, Thohan V

Medscape, 18 de febrero de 2019

<https://www.medpagetoday.com/clinical-connection/cardio-oncology/78081>

Traducido por Salud y Fármacos

A medida que el campo de la cardio-oncología ha ido evolucionando, el acercamiento al tratamiento ha pasado de ser reactivo a proactivo. Los paradigmas modernos de tratamiento consisten en prevenir la disfunción cardíaca asociada a la terapia oncológica, optimizando los factores de riesgo cardíaco, la vigilancia periódica, y la interrupción mínima del tratamiento del cáncer [1].

Con frecuencia, la protección cardiovascular conlleva el inicio de medicamentos cardiovasculares, incluyendo ciertos betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o bloqueantes del receptor de la angiotensina (BRA) y estatinas. De igual modo, a los pacientes con enfermedades cardíacas preexistentes a menudo se les prescriben varios medicamentos, como anticoagulantes y

antiarrítmicos, que pueden interactuar con una variedad de quimioterapias.

Debido a que la mayoría de las quimioterapias son de ventana terapéutica estrecha, se debe prestar especial atención a las interacciones medicamentosas que pueden aumentar o disminuir la eficacia quimioterapéutica o predisponer a los pacientes a efectos secundarios graves no intencionados. Estas interacciones farmacológicas son bastante frecuentes en los pacientes con cáncer; un estudio determinó que el 16% de los pacientes que recibieron medicamentos oncológicos orales tuvieron al menos una interacción farmacológica importante capaz de causar efectos adversos nocivos [2]. Los profesionales de la salud que controlan la salud cardiovascular de los pacientes tratados con

oncológicos deben conocer sus posibles interacciones farmacológicas y mitigar los riesgos.

En la siguiente revisión de las interacciones farmacológicas de los productos quimioterapéuticos y cardiovasculares de uso frecuente, nos centramos en las interacciones farmacocinéticas (PK) y farmacodinámicas (PD) típicas, los antitrombóticos y la prolongación del intervalo QT.

Interacciones PK / PD

Las interacciones farmacológicas se producen por los mecanismos de PD y/o PK. Una interacción PD se debe al efecto aditivo o sinérgico de dos agentes con objetivos moleculares similares, lo que resulta en una respuesta clínica excesiva o en toxicidad. Una interacción PK involucra a un fármaco o sustancia que altera la absorción, distribución, metabolismo o eliminación de otro fármaco o sustancia [3,4].

Las interacciones de PK más comunes en oncología involucran las enzimas del citocromo P450 (CYP450) y la glicoproteína P de la bomba de flujo de salida [4]. Las enzimas CYP son responsables del metabolismo en el tracto gastrointestinal (GI). Una interacción farmacológica ocurre cuando un sustrato de CYP3A se administra por vía oral y concomitantemente con un inhibidor o inductor de la actividad de la CYP intestinal. Por ejemplo, la atorvastatina se metaboliza a través del CYP3A4, y cuando se coadministra con ceritinib (inhibidor del CYP3A4), la eliminación de atorvastatina disminuye, lo que produce un aumento de las concentraciones plasmáticas y de su efecto farmacológico. Se puede requerir una reducción de la dosis o una estatina alternativa (con una vía enzimática metabólica diferente). Varios agentes quimioterapéuticos y cardiovasculares son sustratos e inhiben el CYP450. Ciertos agentes, como el imatinib, son las dos cosas, sustratos e inhibidores y pueden estar involucrados en interacciones duales de medicamentos [4].

La glicoproteína P (P-gp), también conocida como proteína de la familia de transportadores dependientes de la ATP (o transportadores ABC), se expresa en el epitelio intestinal y actúa como una bomba de eflujo, que exporta activamente los fármacos del citoplasma celular a la luz intestinal para su excreción. La administración concomitante de un fármaco inhibidor de la P-gp aumentará la biodisponibilidad de un fármaco con sustrato de la P-gp, y un inductor reducirá la biodisponibilidad de un fármaco con sustrato [3,4]. Algunos agentes quimioterapéuticos de uso frecuente que son sustratos de la P-gp incluyen a la doxorubicina, el paclitaxel, la vinblastina y la vincristina.

El Cuadro 1 (en <https://www.acc.org/~media/Non-Clinical/Images/Latest%20in%20Cardiology/Articles/2018/12/Clinical-Oncology-EAO-ZukkoorZorn-Table-1.pdf>) describe las interacciones farmacológicas frecuentes entre los agentes quimioterapéuticos y los medicamentos cardiovasculares, incluyendo el mecanismo propuesto (PK y/o PD) y la interacción fármaco-fármaco [5,6]. También se incluyen recomendaciones de manejo clínico para cardiólogos y oncólogos. A medida que los cardiólogos evalúan las posibles interacciones farmacológicas, deben prestar atención a su papel como "facilitadores de quimioterapia", y cuando sea posible utilizar terapias cardiovasculares alternativas; y/o si es necesario aumentar el monitoreo de los pacientes. En esta línea, el objetivo principal

debe ser minimizar la interrupción de los tratamientos cruciales contra el cáncer.

Antitrombóticos

Es frecuente prescribir anticoagulación crónica a los pacientes oncológicos (estado hipercoagulable) y a los que tienen enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, fibrilación auricular, valvulopatía protésica mecánica y tromboembolismo). En estos pacientes, la gestión de los antitrombóticos requiere llegar a un equilibrio complejo entre el riesgo de hemorragia y de trombosis. Varios quimioterapéuticos aumentan inherentemente el riesgo de hemorragia debido a sus efectos hematológicos, como la trombocitopenia, y los antitrombóticos pueden complicar aún más el riesgo de sangrado.

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) son el método preferido de anticoagulación en el tratamiento de la trombosis asociada al cáncer, y pueden mitigar las interacciones fármaco-fármaco asociadas con los antagonistas de la vitamina K [7,8]. Con frecuencia, la warfarina (un antagonista de la vitamina K) se usa como alternativa, por su costo o por preferencia del paciente. La mayoría de las interacciones farmacológicas entre agentes quimioterapéuticos y warfarina son el resultado de la reducción del metabolismo de la warfarina, lo que aumenta el riesgo de sangrado (Ver el Cuadro 2 en <https://www.acc.org/~media/Non-Clinical/Images/Latest%20in%20Cardiology/Articles/2018/12/Clinical-Oncology-EAO-ZukkoorZorn-Table-2.pdf>) [5,6].

Con frecuencia conviene ajustar la dosis de warfarina y hacer un monitoreo cercano del índice normalizado internacional (INR); se puede requerir una HBPM cuando hay una interacción moderada/importante entre medicamentos o en pacientes complicados con INR lábiles o intolerancia gastrointestinal inducida por quimioterapia. Aunque en muchos entornos clínicos se pueden usar anticoagulantes orales directos (DOAC) en lugar de los antagonistas de la vitamina K o HBPM, sus usos en el paciente oncológico aún no se han establecido.

Están surgiendo datos sobre el uso de DOAC en oncología, y la evidencia indica que tienen una eficacia similar a las HBPM; sin embargo, se ha observado un mayor riesgo de sangrado, principalmente en neoplasias malignas del tracto gastrointestinal [9-11]. Aunque hay menos interacciones que con la warfarina, hay interacciones significativas entre DOAC y la quimioterapia. El Cuadro 3 describe las interacciones más comunes entre rivaroxaban y edoxabán, las dos DOAC estudiadas predominantemente en la trombosis asociada con el cáncer [9-12] (Ver el Cuadro 3 en <https://www.acc.org/~media/Non-Clinical/Images/Latest%20in%20Cardiology/Articles/2018/12/Clinical-Oncology-EAO-ZukkoorZorn-Table-3.pdf>).

La terapia antiplaquetaria, principalmente los inhibidores de P2Y12, es la base del tratamiento del síndrome coronario agudo, la enfermedad vascular periférica y la enfermedad cerebrovascular. Además de aumentar el riesgo de sangrado, las interacciones farmacológicas con la quimioterapia pueden disminuir su efecto antiplaquetario.

Estos tipos de interacciones farmacológicas pueden tener implicaciones catastróficas en pacientes que se han sometido recientemente a la colocación de un stent. Los cardiólogos deben

conocer las posibles interacciones farmacológicas cuando prescriben terapia antiplaquetaria a pacientes en tratamiento oncológico [9-11]. En la mayoría de los casos, se puede usar un inhibidor alternativo P2Y12 para evitar interacciones PK con agentes quimioterapéuticos específicos.

La anticoagulación en oncología se puede gestionar de manera efectiva a través de la evaluación individualizada del paciente, teniendo en cuenta todos los factores clínicos de riesgo y las posibles interacciones farmacológicas, y adaptando la terapia farmacológica y los planes de monitoreo según sea necesario.

Prolongación QT

Se sabe que varios agentes quimioterapéuticos prolongan el intervalo QT, lo que puede aumentar el riesgo de *torsades de pointes* (TdP), una arritmia potencialmente mortal [5,6,13]. Los de uso más frecuente son los de la clase de los inhibidores de la tirosina quinasa, y el vandetanib es el que conlleva el mayor riesgo [13,15]. Además, muchos regímenes quimioterápicos incluyen varios otros productos de apoyo, como antieméticos, antidepresivos, antihistamínicos o antibióticos que también pueden prolongar el intervalo QT.

Los pacientes oncológicos frecuentemente tienen factores de riesgo que los predisponen a la prolongación del intervalo QT, como la hipomagnesemia y la hipopotasemia por una ingesta oral deficiente o pérdidas en el GI, edad avanzada e insuficiencia renal [14]. Los que tienen problemas cardíacos pre-existentes también son más susceptibles y podrían estar tomando medicamentos cardíacos que potencian la prolongación del intervalo QT y aumentan el riesgo de TdP.

Por ejemplo, el trióxido de arsénico se asocia con una alta incidencia de TdP (2,4%), y se debe evitar su administración concomitante con otros agentes que prolonguen el QT, como ciertos antiarrítmicos [5,13]. Alternativamente, ciertos medicamentos cardíacos pueden aumentar la concentración plasmática de agentes quimioterapéuticos a través de la interacción PK, lo que aumenta el riesgo de prolongación del intervalo QT. Por lo tanto, los cardiólogos deben considerar agentes alternativos o hacer un monitoreo frecuente con ECG cuando los pacientes de alto riesgo consumen múltiples terapias que prolongan el intervalo QT que se consideran esenciales para el tratamiento oncológico.

Algunos agentes quimioterapéuticos que prolongan el QT incluyen recomendaciones de monitoreo por ECG en la información para la prescripción, pero a menudo no se ofrecen parámetros específicos. La Sociedad Europea de Cardiología sugiere hacer un ECG al inicio del tratamiento, a los 7-15 días de haber iniciado o haber cambiado las dosis, mensualmente durante los primeros 3 meses, y luego periódicamente durante el tratamiento, dependiendo del fármaco que se utilice para la quimioterapia y del estado del paciente [13].

Estas recomendaciones son como una guía; sin embargo, el monitoreo debe ser individualizado, y dependerá de los factores de riesgo específicos del paciente y de la combinación de medicamentos. En cualquier caso, si ocurre una prolongación significativa del QT (QTc > 500 msec o 60 msec por encima de la línea de base), se deben hacer todos los esfuerzos para tratar las anomalías de los electrolitos y controlar otros factores de riesgo

cardíaco que puedan generar una prolongación del QT. El tratamiento solo debe interrumpirse temporalmente y reanudarse a una dosis reducida una vez que el QTc se normalice [13,15].

En la mayoría de las neoplasias malignas, el beneficio de la quimioterapia supera el riesgo de TdP, y se deben hacer todo lo posible para disminuir el riesgo mediante la corrección de los factores predisponentes y la vigilancia por ECG cuando no hay alternativas.

El objetivo principal de un programa de cardio-oncología es implementar todas las quimioterapias que salvan vidas o que modifican la enfermedad, y a la vez atenuar los efectos cardiovasculares agudos y a largo plazo. Uno de los componentes para lograr este objetivo en los pacientes con cáncer y enfermedades cardíacas es mitigar, minimizar o modificar interacciones significativas entre medicamentos.

Cuando se entienden las interacciones farmacológicas reales y potenciales se genera la necesidad de ayudar a los profesionales a prevenir episodios de toxicidad excesiva. Abogamos porque un farmacéutico clínico haga una revisión formal de los medicamentos incluidos en el tratamiento oncológico de los pacientes que reciben medicamentos para el corazón. Los riesgos deben mitigarse a través de una mayor toma de conciencia de las posibles interacciones farmacológicas, de la utilización de terapias alternativas cuando sea posible, y de un monitoreo cercano de los eventos adversos.

Al evaluar las interacciones farmacológicas, el foco principal del cardiólogo debe ser reducir la interrupción de las terapias contra el cáncer que salvan vidas y administrar las terapias cardíacas según sea necesario. Los cuadros que se han incluido en este artículo pueden servir de guía; sin embargo, se debe adoptar un enfoque individualizado, haciendo una evaluación del riesgo-beneficio clínico de los tratamientos cardíacos y quimioterapéuticos con cada paciente. En algunos casos, el uso concomitante de medicamentos que interactúan es inevitable, y se debe hacer su monitoreo y tomar las precauciones adecuadas.

Con la rápida aparición de nuevos agentes y clases de quimioterapia, los conceptos que aparecen en esta revisión se pueden aplicar a medida que se detectan nuevas interacciones farmacológicas en el campo de la cardio-oncología.

References

1. Lancellotti P, et al "Cardio-Oncology Services: rationale, organization, and implementation: A report from the ESC Cardio-Oncology council" *Eur Heart J* 2018; Aug 6:[Epub ahead of print].
2. van Leeuwen RW, et al "Prevalence of potential drug-drug interactions in cancer patients treated with oral anticancer drugs" *Br J Cancer* 2013; 108: 1071-1078.
3. Kennedy C, et al "Drug interactions" *Medicine* 2016; 44: 422-426.
4. Sasu-Tenkoramaa J, Fudin J "Drug Interactions in Cancer Patients Requiring Concomitant Chemotherapy and Analgesics" *Prac Pain Manag* 2013; 13: 50-64.
5. Micromedex® (IBM Corporation website). 2018. Available at: <https://www.micromedexsolutions.com/>. Accessed September 4, 2018.
6. Lexicomp® Online™ (Lexicomp website). 2013. Available at: <https://online.lexi.com/lco/help/lco-ug.pdf>. Accessed September 5, 2018.
7. Kearon C, et al "Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report" *Chest* 2016; 149: 315-352.

8. Samuelson Bannow BT, et al "Management of cancer-associated thrombosis in patients with thrombocytopenia: guidance from the SSC of the ISTH" *J Thromb Haemost* 2018; 16:1246-1249.
9. Raskob GE, et al "Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism" *N Engl J Med* 2018; 378: 615-624.
10. Young A, et al "Anticoagulation Therapy in Selected Cancer Patients at Risk of Recurrence of Venous Thromboembolism: Results of the Select-D™ Pilot Trial" *Blood* 2017; 130: 625.
11. Li A, et al "Direct oral anticoagulant (DOAC) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of cancer associated thrombosis (CAT): A systematic review and meta-analysis" *Thromb Res* 2018; Mar 2; [Epub ahead of print].
12. Steffel J, et al "The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation" *Eur Heart J* 2018; 39: 1330-1393.
13. Zamorano JL, et al "2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology" *Eur Heart J* 2016; 37: 2768-2801.
14. Vandael E, et al "Development of a risk score for QTc-prolongation: the RISQ-PATH study" *Int J Clin Pharm* 2017; 39: 424-432
15. Lenihan DJ, Kowey PR "Overview and management of cardiac adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors" *Oncologist* 2013; 18: 900-908.

Un nuevo estudio vincula a las estatinas con un raro trastorno muscular autoinmune

(New Study Links Statins to a Rare Autoimmune Muscle Disorder)

Worst Pills Best Pills Newsletter article, enero de 2019

Traducido por William Louth

Decenas de millones de residentes en EE UU utilizan estatinas, una familia de fármacos para bajar los niveles de colesterol en la sangre. Estos fármacos se prescriben para prevenir eventos cardiovasculares adversos, tales como infartos cardíacos e infartos cerebrales, tanto en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (prevención secundaria), como en pacientes sin dicha enfermedad (prevención primaria).

El Grupo de Investigación de Salud de Public Citizen ha advertido previamente acerca del uso de estatinas para la prevención primaria debido a que el riesgo de efectos adversos generalmente parece sobrepasar los beneficios que el fármaco aporta para esta indicación [1]. En particular, no recomendamos que adultos sanos con niveles elevados de lipoproteínas de baja densidad del colesterol (en ocasiones llamado "colesterol malo")—pero sin diabetes ni hipertensión—tomen estatinas para prevenir eventos cardiovasculares [2].

Un estudio publicado en la edición de septiembre de 2018 del *Journal of the American Medical Association Internal Medicine (JAMA Internal Medicine)* mostró que las estatinas se asocian con un trastorno autoinmune raro pero potencialmente discapacitante conocido como miositis inflamatoria idiopática (IIM por sus siglas en inglés) [3]. Es importante señalar que este raro trastorno es distinto de la afección muscular mucho más común (miopatía) que se observa con el uso de estatinas.

Estatinas y efectos adversos musculares.

Las estatinas actúan inhibiendo una enzima responsable de la producción de colesterol en el cuerpo [4]. La FDA ha aprobado varias estatinas (ver cuadro). Estos fármacos únicamente se deben utilizar cuando no ha habido una respuesta adecuada a las medidas terapéuticas no farmacológicas, incluyendo ejercicio y modificaciones de la dieta. Las estatinas siempre deben ser utilizadas en conjunto con una dieta restringida de grasas saturadas y colesterol.

Muchos pacientes que utilizan estatinas experimentan efectos adversos, incluyendo fatiga, disminución de la energía y daño muscular. Una encuesta del 2012 encontró que 62% de la gente que había utilizado estatinas en el pasado reportó que la principal razón para suspender el uso del medicamento fue los efectos adversos [5]. El mismo estudio encontró que una cuarta parte de

los que estaban consumiendo estatinas y el 60% de los que las habían utilizado en el pasado reportaron efectos adversos musculares.

Medicamentos que solamente contienen estatinas y disponibles en EEUU*

Nombre genérico	Nombre(s) de marca
atorvastatina	Lipitor
fluvastatina**	Lescol XL
lovastatina	Altprev
pitavastatina**	Livalo, Zypitamag
pravastatina	Pravachol
rosuvastatina**	Crestor
simvastatina	Flolipid, Zocor

*Algunas estatinas están disponibles en combinación con otros fármacos

**Designado como fármaco que no se debe utilizar

El daño muscular inducido por estatinas puede producir elevaciones asintomáticas de enzimas musculares en los análisis de sangre, dolor muscular, debilidad muscular y otros efectos adversos de tipo muscular. Es poco frecuente, pero la toxicidad muscular inducida por las estatinas se puede manifestar como un problema que puede poner en peligro la vida, conocido como rabdomiólisis (descomposición química rápida del músculo) [6]. Síntomas comunes de este trastorno son dolor muscular severo, sensibilidad muscular y debilidad, así como orina color té. Los pacientes con rabdomiólisis frecuentemente desarrollan insuficiencia renal, la cual puede requerir hemodiálisis temporal (filtración mecánica de la sangre).

La mayoría de los casos de daño muscular inducido por estatinas se resuelven al interrumpir el uso del fármaco [7]. Sin embargo, un número pequeño de pacientes experimenta síntomas persistentes y severamente discapacitantes tras discontinuar el uso de estos fármacos. Algunos investigadores han identificado a las estatinas como un posible detonador de IIM, un raro grupo de enfermedades autoinmunes caracterizadas por inflamación y debilidad de los músculos proximales de las piernas y los brazos, pero sin dolor [8-10]. El sistema inmune de los pacientes causa estas enfermedades al atacar el tejido muscular [11]. Los pacientes con IIM típicamente requieren tratamiento con

fármacos inmunosupresores, tales como los glucocorticoides [12].

El estudio del JAMA Internal Medicine previamente mencionado provee la evidencia más reciente que vincula el uso de estatinas con esta rara enfermedad muscular.

El estudio del JAMA Internal Medicine [13]

Un grupo de investigadores analizó una base de datos amplia con información detallada de todos los pacientes adultos del sur de Australia diagnosticados con cualquier tipo de enfermedad muscular inflamatoria. Los investigadores identificaron a todos los adultos de 40 o más años de edad que habían recibido el diagnóstico de IIM mediante biopsia muscular entre 1990 y 2014, encontrando 221 pacientes. La edad promedio de estos pacientes fue de 62 años y el 60% eran mujeres.

Los investigadores luego compararon la frecuencia del uso de estatinas de los 221 pacientes con IIM al momento del diagnóstico, con la frecuencia de uso de un grupo control de 662 individuos de la misma edad y sexo sin IIM. Los sujetos del grupo control habían participado en una encuesta de salud con una muestra representativa de adultos viviendo en las regiones del sur de Australia. En general, el análisis de los investigadores mostró que los pacientes con IIM tuvieron una probabilidad casi dos veces mayor de haber usado una estatina que los individuos sin IIM del grupo control.

Aunque la IIM es una enfermedad rara y la IIM inducida por estatinas es aún más rara, los datos del estudio australiano mostraron que la proporción de pacientes con este serio trastorno muscular se han ido incrementado significativamente con los años. Específicamente, uno de cada 18 pacientes diagnosticados con IIM entre 2000 y 2002 había sido expuesto a estatinas, mientras que 21 de 43 pacientes diagnosticados con IIM entre 2012 y 2014 había utilizado estatinas. Cabe destacar que el incremento en la proporción de casos de IIM asociados a estatinas a lo largo del tiempo se correlacionó con un incremento en el número de prescripciones de estatinas surtidas en Australia en el mismo período.

Aunque este estudio observacional por sí solo no establece definitivamente que las estatinas causen IIM, cuando se combina con los resultados de investigaciones previas, refuerza el vínculo entre el uso de estatinas y el desarrollo de miositis inflamatoria idiopática.

Qué puede hacer usted

Si usted está tomando una estatina para controlar sus niveles de colesterol, esté al pendiente de signos y síntomas de enfermedad muscular (incluyendo fatiga y debilidad o dolor muscular). Contacte a su médico inmediatamente si aparece cualquiera de dichos síntomas. Puede ser que su médico le pida que descontinúe el uso del medicamento con estatina o que le

recomiende otra estatina.

Si usted tiene debilidad muscular persistente después de haber suspendido el uso de alguna estatina, hable con su médico para que evalúe IIM. Es posible que su médico le recomiende una biopsia muscular para determinar si usted tiene este trastorno.

No utilice fluvastatina (Lescol LX), pravastatina (Livalo, Zypitamag) o rosuvastatina (Crestor) debido a que no se ha demostrado que sean tan efectivas como otras estatinas para reducir el riesgo de infarto cardíaco o de infarto cerebral. Además, la rosuvastatina se asocia con un mayor riesgo de rabdomiólisis y de insuficiencia renal en comparación con otras estatinas más seguras.

Referencias

1. Statins for primary prevention: Risks without benefits. *Worst Pills, Best Pills News*. June 2013. https://www.worstpills.org/member/newsletter.cfm?n_id=854. Accessed October 30, 2018.
2. New cholesterol treatment guidelines recommend statins for more patients. *Worst Pills, Best Pills News*. November 2014. https://www.worstpills.org/member/newsletter.cfm?n_id=927. Accessed October 31, 2018.
3. Caughey GE, Gabb GM, Ronson S, et al. Association of statin exposure with histologically confirmed idiopathic inflammatory myositis in an Australian population. *JAMA Intern Med*. 2018;178(9):1224-1229.
4. Mohassel P, Mammen AL. Statin-associated autoimmune myopathy and anti-HMGCR autoantibodies. *Muscle Nerve*. 2013;48(4):477-483.
5. Cohen JD, Brinton EA, Ito MK, et al. Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE): An internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *J Clin Lipidol*. 2012;6(3): 208-215.
6. Sathasivam S. Statin induced myotoxicity. *Eur J Intern Med*. 2012;23(4):317-24.
7. Babu S, Li Y. Statin induced necrotizing autoimmune myopathy. *J Neurol Sci*. 2015;351(1-2):13-17.
8. Tiniakou E, Christopher-Stine L. Immune-mediated necrotizing myopathy associated with statins: history and recent developments. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29(6):604-611.
9. Gazeley DJ, Cronin ME. Diagnosis and treatment of the idiopathic inflammatory myopathies. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2011 Dec; 3(6): 315-324.
10. NIH. Idiopathic inflammatory myopathy. Genetics home reference. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/idiopathic-inflamatory-myopathy>. Accessed October 25, 2018.
11. Tiniakou E, Christopher-Stine L. Immune-mediated necrotizing myopathy associated with statins: history and recent developments. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29(6):604-611.
12. Christopher-Stine L, Basharat P. Statin-associated immune-mediated myopathy: biology and clinical implications. *Curr Opin Lipidol*. 2017;28(2):186-192.
13. Caughey GE, Gabb GM, Ronson S, et al. Association of statin exposure with histologically confirmed idiopathic inflammatory myositis in an Australian population. *JAMA Intern Med*. 2018;178(9):1224-1229.

Asociaciones entre el uso de fluconazol oral en dosis altas y bajas durante el embarazo en la salud fetal y de los hijos: 3 estudios anidados de casos y controles

(Associations between low- and high-dose oral fluconazole and pregnancy outcomes: 3 nested case-control studies)

Anick Bérard, Odile Sheehy, Jin-Ping Zhao, Jessica Gorgui, Sasha Bernatsky, Cristiano Soares de Moura, Michal Abrahamowicz
CMAJ, 2019 191 (7) E179-E187; DOI: <https://doi.org/10.1503/cmaj.180963>

Traducido por Salud y Fármacos

Resumen

Antecedentes: Los azoles tópicos son el tratamiento de primera línea para las infecciones por hongos, pero durante el embarazo es frecuente usar fluconazol oral. El objetivo fue evaluar el efecto de la exposición a dosis bajas y altas de fluconazol durante el embarazo en la aparición de abortos espontáneos, malformaciones congénitas graves y muertes fetales.

Métodos: Utilizando la cohorte de embarazos de Quebec (1998-2015), identificamos a las mujeres expuestas a fluconazol en dosis bajas (≤ 150 mg) y altas (> 150 mg) y a las mujeres que no estuvieron expuestas. Para cada caso de aborto espontáneo o muerte fetal, se seleccionaron al azar hasta cinco controles utilizando un método de muestreo por densidad de incidencia emparejando la edad gestacional en el momento del diagnóstico de aborto espontáneo o muerte fetal (fecha índice) y el año del último período menstrual. En los casos de malformación congénita grave, consideramos a todos los bebés nacidos vivos como controles. Se utilizaron modelos de ecuación de estimación generalizada para analizar los tres resultados principales por separado.

Resultados: De una cohorte de 441.949 embarazos, se incluyeron 320.868 embarazos en los análisis de abortos espontáneos, 226.599 en los de malformaciones congénitas graves y 7.832 en los de nacidos muertos. La mayoría de las

mujeres (69.5%) expuestas a fluconazol durante el embarazo recibieron la dosis terapéutica única más frecuente de 150 mg (dosis baja); el resto recibió una dosis > 150 mg (dosis alta). El uso de fluconazol oral durante las primeras fases del embarazo se asoció con un mayor riesgo de aborto espontáneo en comparación con la no exposición (odds ratio ajustado [OR] para 345 casos expuestos a tratamiento con dosis bajas 2,23, intervalo de confianza [IC] 95% = 1,96–2,54; el odds ratio ajustado para 249 casos expuestos a dosis altas fue de 3,20, IC del 95%: 2.73 a 3.75). La exposición al fluconazol durante el primer trimestre no aumentó el riesgo de malformaciones congénitas graves en general; sin embargo, la exposición a una dosis alta durante el primer trimestre se asoció con un mayor riesgo de anomalías del cierre del septo cardíaco (OR ajustada 1.81, IC 95% 1.04–3.14; 13 casos expuestos) en comparación con la no exposición. No se encontró asociación entre la exposición al fluconazol durante el embarazo y el riesgo de muerte fetal.

Interpretación: cualquier exposición materna al fluconazol durante el embarazo puede aumentar el riesgo de aborto espontáneo y las dosis superiores a 150 mg durante el primer trimestre pueden aumentar el riesgo de anomalías del cierre del septo cardíaco.

Puede obtener más información en inglés en el enlace que aparece en el encabezado

Frecuencia de las reacciones alérgicas a la vacuna triple viral en pacientes con alergia al huevo

Sánchez J, Ramírez R & Cardona R.

Biomédica 2018; 38(4):486-495

<https://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/3779/4158>

Introducción. La vacunación es la intervención en salud pública más efectiva de todos los tiempos, pues reduce la mortalidad y la morbilidad de múltiples enfermedades infecciosas. En muchas ocasiones, la aplicación de las vacunas se retrasa por el temor a las reacciones alérgicas, lo cual es frecuente entre los pacientes con alergia al huevo que requieren la vacuna triple viral (rubeola-sarampión-parotiditis).

Objetivo. Evaluar la frecuencia de reacciones después de la aplicación de la vacuna triple viral en una población alérgica al huevo.

Materiales y métodos. Se hizo un estudio retrospectivo multicéntrico (2014-2016) de pacientes con alergia al huevo que acudieron a centros de alergología de Medellín y requerían la aplicación de la vacuna triple viral.

Resultados. Noventa y cuatro pacientes cumplían los criterios de selección; 68,2 % de ellos presentaba síntomas cutáneos al consumir huevo; 22,3 %, reacción anafiláctica; 5,3 %, síntomas gastrointestinales, y 4,2 % síntomas respiratorios. Independientemente de la gravedad de su reacción al huevo, todos los pacientes recibieron la vacuna triple viral y la toleraron bien.

Conclusión. Aunque la alergia al huevo es frecuente en la edad infantil, el riesgo de reacciones alérgicas después de aplicar la vacuna triple viral en esta población fue similar al de la población general, por lo que no se debe diferir su aplicación, incluso en pacientes con antecedentes de reacciones graves al huevo.

Public Citizen busca la prohibición de peligrosos suplementos alimenticios con cesio*(Public Citizen Seeks Ban of Dangerous Cesium Dietary Supplements)**Worst Pills Best Pills Newsletter* article, diciembre de 2018

Traducido por William Louth

La mayoría de los suplementos alimenticios en el mercado no ha demostrado ofrecer ningún beneficio para la salud y son un desperdicio de dinero. Aún más preocupantes son aquellos suplementos dietéticos que son nocivos para la salud humana.

Actualmente, entre los suplementos alimenticios más peligrosos comercializados en EE UU se encuentran aquellos que contienen cloruro de cesio u otros tipos de sales de cesio. Estos suplementos se han promovido como una cura alternativa para el cáncer, a pesar de no contar con evidencia de que aporten beneficios para la salud y de que pueden causar efectos adversos cardíacos fatales.

Para abordar la amenaza que los suplementos alimenticios con cesio representan para la salud pública, el 23 de julio de 2018, el Grupo de Investigación de Salud de Public Citizen (Public Citizen's Health Research Group) envió una solicitud a la FDA para que prohíba dichos suplementos y envíe comunicaciones de seguridad a los consumidores y a los médicos explicando sus peligros [1].

La regulación de suplementos alimenticios

La FDA no regula los suplementos alimenticios como fármacos sino, mucho más débilmente, como alimentos [2]. La Ley de Salud y Educación sobre Suplementos Dietéticos de 1994 (DSHEA por sus siglas en inglés) modificó la Ley Federal de Alimentos, Fármacos y Cosméticos y estableció regulaciones específicas para los suplementos alimenticios.

Más de la mitad de los adultos estadounidenses utiliza suplementos alimenticios de manera regular; la DSHEA los define como cualquier producto destinado a complementar la dieta que contenga alguna vitamina, mineral, hierba u otro agente botánico, aminoácido o "sustancia alimenticia para uso humano que complemente la dieta al incrementar la ingesta dietética normal".

Es importante destacar que, a diferencia de la supervisión de fármacos, la FDA no lleva a cabo revisiones de seguridad y eficacia de suplementos alimenticios antes de que se comercialicen. Más aún, aunque las compañías farmacéuticas deben reportar a la FDA cualquier evento adverso serio o inesperado asociado al uso de sus productos que conozcan, para los fabricantes de suplementos alimenticios no existe tal requerimiento de notificación. La FDA también debe demostrar que un suplemento es inseguro para retirarlo del mercado.

La promoción de suplementos dietéticos por las compañías como "naturales" crea una ilusión de seguridad que con frecuencia atrae a los consumidores a comprar productos que en ocasiones pueden ser peligrosos. Este ha sido el caso con los suplementos que contienen cloruro de cesio—la variedad más comercializada de cesio—y otras sales de cesio. El cesio tiene propiedades químicas similares al sodio y al potasio, y puede encontrarse en cantidades mínimas en el cuerpo humano.

Cesio: No es una cura para el cáncer.

Durante muchos años, algunos profesionales de salud de medicina alternativa y medicina naturista complementaria han promovido el cloruro de cesio como un tratamiento seguro y efectivo contra el cáncer. Esta sustancia se ha administrado oralmente o como inyectable y se ha promovido como parte de la "terapia de pH alto" contra el cáncer. For ejemplo, Utopia Wellness, un centro de medicina alternativa en Florida asevera lo siguiente en su sitio web:

El cloruro de cesio es un poderoso mineral natural que tiene la habilidad de penetrar las células y de cambiar su pH ácido a un pH alcalino. Este proceso puede destruir el sistema enzimático de una célula cancerosa y detener su habilidad para reproducirse. Tal y como ha sido evidenciado en numerosos estudios que se citan a continuación, esta poderosa terapia de pH alto ha tenido un éxito asombroso contra ciertos tipos de cáncer [4].

El uso del cloruro de cesio como tratamiento alternativo contra el cáncer fue motivado por un estudio con fallos graves, publicado en 1984 [5]. El estudio describió una serie de 50 pacientes con cáncer que fueron tratados con cloruro de cesio durante un periodo de tres años. Los autores del estudio declararon que la mitad de los pacientes se habían recuperado del cáncer. Sin embargo, FDA revisó el estudio y concluyó que tenía errores graves de diseño, incluyendo la falta de un grupo control, por lo que sus conclusiones "no son confiables" [6].

Desde 1984, no se han realizado ensayos clínicos bien diseñados que muestren que el cloruro de cesio (o cualquier otra forma de cesio) sea efectivo para tratar el cáncer. En 2016, como parte de una revisión de las composiciones farmacéuticas que contienen cesio, revisores de la FDA concluyeron que "el cloruro de cesio no ha demostrado ser eficaz para la prevención o el tratamiento de ninguna forma de cáncer" [7].

Los pacientes que acaban siendo engañados y creen que el cloruro de cesio es efectivo contra el cáncer y lo usan, también pueden ser disuadidos de buscar tratamientos convencionales que, de hecho, sí funcionan, y consecuentemente atrasan el inicio de un tratamiento efectivo. Los pacientes con cáncer representan un grupo de personas particularmente vulnerables que se enfrentan a una enfermedad potencialmente fatal y debilitante. Promotores sin escrúpulos de la medicina alternativa pueden utilizar esta vulnerabilidad en su favor y promover falsas esperanzas acerca de terapias inútiles y potencialmente dañinas.

Efectos adversos cardíacos que ponen en peligro la vida

El mayor peligro que representa el uso de cloruro de cesio y otras sales de cesio es su toxicidad cardíaca. Tal y como detallamos en nuestra reciente petición a la FDA de prohibir los suplementos alimenticios con cloruro de cesio, numerosos estudios realizados durante las últimas cuatro décadas han demostrado que el cesio produce cambios en la actividad eléctrica del corazón y que puede desencadenar anomalías del ritmo cardíaco potencialmente mortales [8].

También ha habido numerosos reportes de casos de pacientes que han experimentado ritmos cardíacos anormales tras la ingestión o inyección de cloruro de cesio u otras sales de cesio. Muchos de estos pacientes presentaron paros cardíacos y por lo menos tres de estos pacientes fallecieron. El uso de cesio también puede causar niveles sanguíneos de potasio peligrosamente bajos y se ha asociado con convulsiones.

En 2016, los revisores de la FDA involucrados en la evaluación de composiciones farmacéuticas que contienen cloruro de cesio llegaron a la conclusión de que la sustancia “no es segura para el uso humano” debido a su toxicidad cardíaca [9].

Conclusiones

Dada la abundante evidencia que indica los peligros asociados con la ingestión de cloruro de cesio o de cualquier otra sal de cesio, es imperativo que la FDA conceda nuestra petición y que prohíba la comercialización de suplementos alimenticios que contengan estos productos químicos.

No hay datos que sugieran que el cloruro de cesio o cualquier otra sal de cesio tenga beneficios para la salud, ni existe evidencia que demuestre sus supuestas propiedades para tratar el cáncer. De la literatura científica y de los reportes de casos se desprende claramente que los riesgos de utilizar cloruro de cesio o cualquier otra sal de cesio no se acompañan de ningún beneficio.

Qué puede hacer usted

No consuma cloruro de cesio ni cualquier otro suplemento alimenticio que contenga cesio para el tratamiento de cáncer o por ningún otro motivo. Si usted está tomando alguno de dichos suplementos, suspenda su consumo de manera inmediata y

consulte con su médico acerca de tratamientos que han demostrado ser seguros y efectivos.

Referencias

1. Public Citizen. Citizen petition to the Food and Drug Administration to ban all cesium dietary supplements. July 23, 2018. <https://www.citizen.org/sites/default/files/2440-hrg.pdf>. Accessed August 31, 2018.
2. Food and Drug Administration. Information for consumers on using dietary supplements. <https://www.fda.gov/Food/DietarySupplements/UsingDietarySupplements/default.htm>. Accessed August 31, 2018.
3. Cowan AE, Jun S, Gahche JJ, et al. Dietary supplement use differs by socioeconomic and health-related characteristics among U.S. adults, NHANES 2011-2014. *Nutrients*. 2018 Aug 17;10(8):pii:E1114.
4. Utopia Wellness. Cesium Chloride. <https://utopiawellness.com/cesium-chloride-for-cancer-2/>. Accessed August 31, 2018.
5. Sartori HE. Cesium therapy in cancer patients. *Pharmacol Biochem Behav*. 1984;21(Suppl. 1):11-13.
6. Food and Drug Administration. FDA briefing document, Pharmacy Compounding Advisory Committee (PCAC) meeting. June 23, 2016. <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/PharmacyCompoundingAdvisoryCommittee/UCM505041.pdf>. Accessed August 31, 2018. PDF page 67.
7. *Ibid*. PDF page 68.
8. Public Citizen. Citizen petition to the Food and Drug Administration to ban all cesium dietary supplements. July 23, 2018. <https://www.citizen.org/sites/default/files/2440-hrg.pdf>. Accessed August 31, 2018.
9. Food and Drug Administration. FDA briefing document, Pharmacy Compounding Advisory Committee (PCAC) meeting. June 23, 2016. <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/PharmacyCompoundingAdvisoryCommittee/UCM505041.pdf>. Accessed August 31, 2018. PDF pages 69-70.

Identificación de reacciones adversas por dipirona en pacientes de un hospital de tercer nivel

Machado-Alba JE, Cardona Trejos EA, Sánchez-Morales LV, Rodríguez-Ramírez LF.

Rev CES Med 2019; 33(1): 13-20.

<http://revistas.ces.edu.co/index.php/medicina/article/view/4692/2992>

Introducción: la dipirona es un antipirético, analgésico y antiespasmódico, posicionado como una de las primeras opciones en el manejo del dolor.

El objetivo de esta investigación fue establecer la incidencia de efectos adversos relacionados al uso de dipirona en pacientes internados en un hospital de tercer nivel en la ciudad de Pereira - Risaralda durante 2016.

Métodos: estudio descriptivo que incluyó pacientes con cualquier efecto adverso relacionado con el uso de dipirona. Se utilizó la clasificación de reacciones adversas de Rawlins y Thompson. La relación de causalidad se calculó con la escala de Naranjo.

Resultados: se evaluaron 59 pacientes con reacciones adversas por el uso de dipirona, con una edad media de $44,4 \pm 21,6$ años y el 52,5 % eran mujeres. La mayoría de las reacciones se

presentaron en el servicio de cirugía (52,5 %). La indicación más frecuente para su uso fue traumatismo (39 %), seguida de algún procedimiento quirúrgico (25,4 %). La reacción reapareció en 28,8 % de los casos tras una nueva administración de dipirona en la misma hospitalización. Se presentó un caso de granulocitopenia. La incidencia de reacciones adversas fue 1,4 por cada 1 000 pacientes.

Conclusión: las reacciones adversas relacionadas con el uso de dipirona son un hallazgo poco frecuente a pesar del amplio uso del medicamento. La toxicidad hematológica se debe tener en cuenta a la hora de prescribir dipirona. Se deben mejorar los protocolos de seguridad del paciente con el fin de disminuir las posibles reacciones adversas relacionados con la administración de medicamentos.

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

Solicitudes y Retiros del Mercado

Dengvaxia. **Filipinas revoca el permiso de comercialización de la vacuna del dengue de Sanofi** (*Philippines revokes Sanofi's product license for dengue vaccine*)

Reuters, 19 de febrero de 2019

<https://www.reuters.com/article/us-sanofi-fr-philippines/philippines-revokes-sanofis-product-license-for-dengue-vaccine-idUSKCN1Q8167?feedType=RSS&feedName=healthNews>

Traducido por Salud y Fármacos

Filipinas ha detenido de forma permanente la venta, distribución y comercialización de la vacuna contra el dengue de Sanofi luego de que el fabricante de medicamentos francés no cumpliera con las solicitudes de los reguladores.

La directora general de la Administración de Alimentos y Medicamentos de Filipinas (FDAF), Nela Charade Puno, dijo el martes que los certificados de registro de los productos de Dengvaxia fueron revocados debido al "desafío descarado" de Sanofi a las solicitudes de la agencia.

La FDAF dijo que en diciembre pasado Sanofi no había cumplido los requisitos de post comercialización.

Sanofi dijo que no estaba de acuerdo con los hallazgos de la FDAF.

"Sanofi Pasteur está respetuosamente en desacuerdo con las conclusiones expresadas en la orden y considera que la FDA de Filipinas ha tomado esta decisión a pesar de nuestra diligencia, incluyendo la presentación de documentos sobre los compromisos post-comercialización que ya hemos finalizado, y las actualizaciones periódicas sobre el estado de los estudios post-comercialización" dijo la compañía en un comunicado.

Sanofi, que presentó una moción de reconsideración, dijo que la Agencia no había cuestionado la seguridad y eficacia de Dengvaxia.

El registro del producto se suspendió por primera vez en diciembre de 2017 después de que Sanofi advirtiera que la vacuna contra el dengue, Dengvaxia, en algunos casos, podría empeorar la enfermedad.

A fines de 2017, Sanofi dijo que Dengvaxia podría aumentar el riesgo de dengue grave en niños que nunca habían estado expuestos al virus, lo que provocó dos investigaciones en el Congreso y una investigación criminal en Filipinas, donde 800.000 niños en edad escolar ya habían sido vacunados.

El gobierno gastó Pfi3.500 millones (US\$67 millones) en un programa público de inmunización con Dengvaxia en 2016 para reducir los 200.000 casos de dengue que se reportan cada año.

Michelle Lapuz, oficial a cargo del departamento legal de la FDAF, dijo que Sanofi puede volver a solicitar un permiso de comercialización, pero la solicitud de la compañía sería "tratada como de alto riesgo" dado su historial de incumplimiento.

Fensperida. **Europa suspende fármacos con fenspirida por riesgo de anomalías cardíacas**

Redacción Médica, 18 de febrero de 2019

<https://www.redaccionmedica.com/secciones/industria/europa-suspende-farmacos-con-fenspirida-por-riesgo-de-anomalias-cardiacas-1303>

El comité de seguridad de la Agencia Europea del Medicamento (EMA, por sus siglas en inglés) ha iniciado una revisión de los medicamentos con fenspirida por un posible riesgo de anomalías en la actividad eléctrica del corazón que puede provocar alteraciones del ritmo cardíaco.

Como precaución, el comité ha decidido suspender estos productos mientras la revisión está en curso, por lo que los profesionales deben recomendar a sus pacientes que dejen de tomar los fármacos con este compuesto. La fenspirida se usa en niños y adultos para aliviar la tos causada por enfermedades pulmonares.

Hasta ahora, se habían notificado casos de problemas del ritmo cardíaco en pacientes que habían tomado estos medicamentos en el pasado. Para explorar el vínculo potencial entre la fenspirida y estos problemas del ritmo cardíaco, se realizaron estudios en animales que ahora muestran que la fenspirida puede prolongar el QT en humanos.

El Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia (PRAC) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha iniciado una revisión del riesgo de prolongación del intervalo QT y torsades de pointes -anomalías de la actividad eléctrica del corazón que pueden provocar alteraciones del ritmo cardíaco- con los medicamentos que contienen fenspirida.

La EMA, una vez tenga todas las evidencias disponibles, hará recomendaciones sobre cómo los laboratorios autorizados para comercializarla deben manejar estos tratamientos en la Unión Europea.

Makena. Medicamento que se convirtió en símbolo de la manipulación de precios fracasa en un ensayo clínico (*Drug that became a symbol of price-gouging flops in clinical trial*)

Ed Silverman

Statnews, 8 de marzo 2019

<https://www.statnews.com/pharmalot/2019/03/08/amag-premature-birth-makena/>

Traducido por Salud y Fármacos

La larga saga del tratamiento de Makena para prevenir los nacimientos prematuros ha dado un giro más; AMAG Pharmaceuticals (AMAG), que comercializa el medicamento, reveló que no había podido realizar un estudio confirmatorio.

El ensayo encontró que el tratamiento no era mejor que un placebo, lo que rápidamente llevó a especular que el medicamento, aprobado hace ocho años, podría ser retirado del mercado, causando que las acciones de AMAG bajaran casi un 20%.

Estos hallazgos han vuelto a catapultar a Makena a los titulares, casi una década después de que se convirtiera en uno de los primeros ejemplos de especulación de precios por parte de un fabricante de medicamentos, un episodio que también hizo que la FDA se viera envuelta en una controversia sobre el costo de un medicamento.

Aquí está la historia: en 2011, una pequeña empresa llamada K-V Pharmaceuticals logró la aprobación de Makena, un compuesto con décadas de antigüedad, y obtuvo la designación de medicamento huérfano. Esto significaba que K-V tenía siete años de exclusividad comercial y podía impedir que las farmacias que elaboran fórmulas magistrales hicieran sus propias versiones.

Sin embargo, la FDA exigió que K-V, que para obtener una aprobación acelerada utilizó datos limitados de un estudio patrocinado por los Institutos Nacionales de Salud (NIH), realizara un estudio confirmatorio. Mientras tanto, la compañía tuvo grandes problemas por cobrar US\$1.500, cuando las fórmulas magistrales costaban de US\$10 a US\$20 semanales.

La medida enfureció a los médicos y defensores de los consumidores, quienes lograron que la FDA decidiera no impedir que se hicieran fórmulas magistrales. Este alboroto fue uno de los primeros signos de resistencia a la manipulación de los precios, que luego ha sido cada vez más frecuente en la industria farmacéutica.

Normalmente, la FDA habría prohibido la venta de medicamentos más antiguos, no aprobados. Pero la administración de Obama estaba preocupada por la gran publicidad entorno a los precios de Makena, porque una agencia federal había permitido que se convirtiera en un monopolio.

Más tarde, K-V demandó a la FDA, y un juez falló a favor de la agencia, aunque posteriormente en 2014 se llegó a un acuerdo, cuyos términos no han sido revelados. Para entonces, la compañía cambió su nombre a Lumara Health, que AMAG adquirió por US\$675 millones. Desde entonces, Makena se ha vendido en grandes cantidades, el año pasado generó US\$322 millones en ingresos.

Ahora, sin embargo, el futuro de este polémico medicamento está en duda porque la FDA retiene la opción de retirar el registro si un estudio postcomercialización no logra verificar su beneficio clínico.

Al explicar los hallazgos del estudio confirmatorio, la Dra. Julie Krop, directora médica de AMAG, sostuvo que, dado que Makena es el "estándar de atención", los médicos se mostraron reacios a inscribir a sus pacientes en el ensayo. Así que AMAG se dirigió a Europa del Este, donde los pacientes son "demográficamente muy diferentes".

De cara al futuro, intentó tranquilizar a los inversionistas explicando que la compañía realizará análisis adicionales de los datos del ensayo, incluyendo análisis de subgrupos, centrándose en pacientes con alto riesgo de parto prematuro, y en el subconjunto de pacientes que se inscribieron en los EE UU.

Pero algunos analistas de Wall Street no están convencidos.

"Makena (probablemente) esté sentenciada", escribió el analista de PiperJaffray, Christopher Raymond, en una nota para los inversionistas. "Con este fracaso, creemos que es muy probable que la FDA exija la retirada completa de toda la franquicia de Makena".

La gestión de AMAG, añadió Raymond, "cree que la FDA no retirará el medicamento y que habrá poco impacto en los patrones de uso de los médicos porque el ensayo confirmatorio no fue realmente 'confirmatorio', ya que la población de pacientes (75% se habían reclutado fuera de EE UU) era muy diferente de los participantes en el ensayo con sede en EE UU, que sirvió de base para la aprobación de Makena".

"La administración indica que (los pacientes del ensayo) eran de mucho menor riesgo que los pacientes de EE UU, y argumenta que los análisis de subgrupos post-hoc, que evaluarán a los pacientes de mayor riesgo y a los pacientes de EE UU, serán más relevantes. Nosotros vemos las cosas un poco diferentemente: este era un ensayo confirmatorio diseñado para obtener la aprobación completa y fracasó. En nuestra opinión, restar importancia a estos datos y tacharlos de irrelevantes es una exageración".

Sin embargo, el analista de Cowen, Ken Cacciatore, opinó que "si la agencia decidiera retirar ahora el producto, los clínicos y los pacientes probablemente seguirían queriendo usarlo y, por lo tanto, se verían obligados a obtener el producto una vez más en farmacias donde realizan fórmulas magistrales, que están menos reguladas".

Señaló que aproximadamente el 30% del mercado compra fórmulas magistrales y cree que "es poco probable que la agencia quiera que el mercado quede completamente desregulado y no tenga la opción de que los médicos y pacientes obtengan el producto a través de instalaciones aprobadas por la FDA". Cacciatore agregó que ese retiro causaría un problema con los fabricantes de genéricos aprobados por la FDA.

La analista de Leerink, Ami Fadia, señaló que la FDA rara vez ha retirado un medicamento aprobado por la vía acelerada, aunque algunos medicamentos hayan fracasado en los estudios postcomercialización. Fadia señaló un artículo reciente del Journal of the American Medical Association que presentó ejemplos de fallas en la verificación del beneficio clínico para dos indicaciones, sin que se hiciera un cambio en el etiquetado.

Por supuesto, hay un largo proceso regulatorio involucrado y, "incluso si la aprobación de Makena finalmente se anula, ... las audiencias y cualquier decisión final sobre su aprobación podrían demorarse mucho tiempo", escribió Fadia a los inversores.

Curiosamente, un estudio publicado en 2017 en el American Journal of Obstetrics and Gynecology concluyó que Makena era ineficaz y aumentaba la tasa de diabetes gestacional. Uno de los autores del estudio, el Dr. David Nelson, jefe de obstetricia en el Hospital Parkland en Dallas, nos dijo que "no encontramos ningún beneficio del medicamento y es tranquilizador que los resultados se confirmaran en este estudio reciente".

Solicitudes y Cambios al Etiquetado/Ficha Técnica

Elvitegravir/cobicistat. Uso de elvitegravir/cobicistat durante el embarazo: riesgo de fracaso terapéutico y transmisión de la infección VIH de madre a hijo

AEMPS, 26 de marzo de 2019

https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2019/NI_MUH_FV-3-2019-Elvitegravir-Cobicistat.htm

Un estudio realizado en mujeres embarazadas ha mostrado una menor exposición a elvitegravir y a cobicistat durante el segundo y tercer trimestre del embarazo en comparación con el periodo posparto. Esto podría provocar fracaso virológico y mayor riesgo de transmisión de la infección por VIH de la madre al hijo.

Se recomienda:

- No iniciar tratamiento con elvitegravir/cobicistat durante el embarazo.
- Cambiar a un tratamiento alternativo en caso de embarazo.

Elvitegravir es un antiretroviral inhibidor de la integrasa indicado, en combinación con otros antiretrovirales, para el tratamiento de la infección por el VIH-1. Se encuentra actualmente comercializado formando parte de dos combinaciones a dosis fijas: Genvoya (elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida) y Stribild (elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir disoproxil).

Cobicistat inhibe selectivamente la actividad de la isoenzima CYP3A del citocromo P450, potenciando la exposición sistémica a sustratos del CYP3A (como elvitegravir) que tienen una biodisponibilidad oral limitada y una semivida corta.

Recientemente, el análisis de los datos farmacocinéticos procedentes del estudio IMPAACT P1026s (International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials) ha mostrado en mujeres embarazadas una menor exposición a cobicistat y elvitegravir durante el segundo (2T) y tercer trimestre (3T) del embarazo en comparación con el periodo posparto.

El IMPAACT P1026s es un estudio en curso, prospectivo en el que se reclutaron mujeres infectadas por el VIH, embarazadas de 20 semanas o más, a las que se les administraba una vez al día elvitegravir y cobicistat en combinación con emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato (Stribild) o tenofovir alafenamida (Genvoya).

En relación con el periodo posparto, los datos del estudio muestran:

- Elvitegravir: la concentración máxima diaria no fue significativamente diferente en el 2T; en el 3T fue un 28% inferior, estadísticamente significativa. Las concentraciones a las 24 horas tras la dosis fueron significativamente inferiores: un 81% en el 2T y un 89% en el 3T.
- Cobicistat: la concentración máxima diaria fue significativamente inferior: un 28% en el 2T y un 38% en el 3T. Las concentraciones a las 24 horas tras la dosis también fueron significativamente inferiores: un 60% en el 2T y un 76% en el 3T.

- El porcentaje de mujeres con supresión viral (definido en el estudio como ARN del VIH-1 <50 copias/ml) en el 2T, 3T y posparto fue de 76.5%, 92.3% y 76% respectivamente. No se observó correlación entre la supresión viral y la exposición a elvitegravir.

En base a estos datos y teniendo en cuenta que la reducción de la exposición a elvitegravir podría provocar fracaso virológico y mayor riesgo de transmisión de la infección por VIH de la madre al hijo, la AEMPS recomienda:

- No iniciar tratamiento con elvitegravir/cobicistat durante el embarazo.
- Cambiar a un régimen terapéutico alternativo en caso de embarazo.

Las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos con elvitegravir y cobicistat (que pueden consultarse en el Centro de Información online de medicamentos de la AEMPS) se actualizarán para incorporar esta nueva información de seguridad.

Febuxostat. La FDA agrega un Recuadro de advertencia por el aumento en el riesgo de muerte con el medicamento para la gota Uloric

FDA, 21 de febrero de 2019

<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm632408.htm>

La FDA ha llegado a la conclusión de que existe un aumento en el riesgo de muerte con Uloric (febuxostat) en comparación con otro medicamento para el tratamiento de la gota llamado allopurinol. Esta conclusión se basa en nuestra revisión profunda de los resultados de un ensayo clínico de seguridad que reveló un aumento en el riesgo de muerte por causas cardíacas y muerte por cualquier causa con Uloric.

Como consecuencia, estamos actualizando la información de prescripción de Uloric para exigir un Recuadro de advertencia, nuestra advertencia más enfática, y una nueva Guía del medicamento para el paciente. También estamos limitando el uso aprobado de Uloric a determinados pacientes cuyo tratamiento no resulta eficaz o que experimentan efectos secundarios graves con allopurinol.

Uloric fue aprobado por la FDA en 2009 para el tratamiento de un tipo de artritis llamada gota en adultos. La gota se produce cuando una sustancia que se genera naturalmente en el cuerpo, denominada ácido úrico, se acumula y causa ataques repentinos de enrojecimiento, hinchazón y dolor en una o más articulaciones. Uloric actúa reduciendo los niveles de ácido úrico en la sangre.

La gota es una enfermedad crónica que afecta a aproximadamente 8.3 millones de adultos en EE. UU. La cantidad de medicamentos para tratar la gota es limitada y existe una necesidad insatisfecha de contar con tratamientos para esta enfermedad.

Los pacientes deben decirle al profesional de atención médica si tienen antecedentes de problemas cardíacos o accidente cerebrovascular y discutir los beneficios y riesgos del uso de Uloric para el tratamiento de la gota. Busque atención médica de inmediato si presente los siguientes síntomas mientras toma Uloric:

- Dolor de pecho
- Falta de aliento
- Ritmo cardíaco rápido o irregular
- Entumecimiento o debilidad en un lado del cuerpo
- Mareos
- Dificultad para hablar
- Dolor de cabeza repentino y severo

No deje de tomar Uloric sin primero consultar con su profesional de atención médica, ya que hacerlo puede empeorar la gota que usted padece.

Los profesionales de atención médica deben reservar el uso de Uloric sólo para pacientes que no responden al allopurinol o que no lo toleran. Aconseje a los pacientes acerca del riesgo cardiovascular con Uloric y avíseles de procurar atención médica inmediata si experimentan los síntomas que se indican más arriba.

Cuando se aprobó Uloric en 2009, incluimos una Advertencia y precaución sobre posibles eventos cardiovasculares para pacientes tratados con Uloric en la información farmacológica actual y exigimos al fabricante del medicamento, Takeda Pharmaceuticals, la realización de un ensayo clínico de seguridad extenso posterior a la comercialización. Se llevó a cabo el ensayo de seguridad en más de 6,000 pacientes con gota tratados o bien con Uloric o bien con allopurinol. El criterio de valoración

principal fue una combinación de muerte relacionada con causas cardíacas, ataque cardíaco sin producir la muerte, accidente cerebrovascular sin producir la muerte y la afección de inadecuada irrigación sanguínea al corazón que requiere de una intervención quirúrgica, llamada angina inestable.

Los resultados mostraron que, en general, Uloric no aumentó el riesgo de estos eventos combinados en comparación con allopurinol (consulte el Resumen de datos). Sin embargo, al evaluarse los resultados por separado, Uloric demostró un mayor riesgo de muerte relacionada con causas cardíacas y muerte por cualquier causa.

En pacientes tratados con Uloric, se observaron 15 muertes por causas cardíacas por cada 1,000 pacientes tratados durante un año en comparación con 11 muertes por causas cardíacas por cada 1,000 pacientes tratados con allopurinol durante un año. Además, se produjeron 26 muertes por cualquier causa cada 1,000 pacientes tratados durante un año con Uloric en comparación con 22 muertes cada 1,000 pacientes tratados durante un año con allopurinol. Este ensayo clínico de seguridad también fue analizado en una reunión pública del Comité Asesor de expertos externos el 11 de enero de 2019.

Para ayudar a la FDA a realizar el seguimiento de cuestiones de seguridad con los medicamentos, alentamos a los pacientes y profesionales de atención médica a informar los efectos secundarios que involucren Uloric u otros medicamentos al programa MedWatch de la FDA, usando la información del recuadro que aparece al final de la página donde dice “Comuníquese con la FDA”.

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

Reacciones Adversas e Interacciones

Advertencias de seguridad emitidas por EMA en 2018

Salud y Fármacos, 4 de abril de 2019

Tanto la EMA como las agencias reguladoras de sus países miembros monitorean la calidad y el balance riesgo-beneficio de los medicamentos comercializados.

En el 2018 tomaron las siguientes decisiones regulatorias:

Acetato de ulipristal (Esmya). Recomendó nuevas medidas para minimizar el riesgo de daño hepático, un efecto poco frecuente pero grave, cuando se utiliza para el tratamiento de los fibroides uterinos.

Ácidos grasos Omega-3. No son efectivos para prevenir problemas subsecuentes de tipo cardíaco o cardiovascular en pacientes que han tenido un infarto de miocardio. Se desautoriza el uso de este producto para esta indicación.

Atezolizumab (Tecentriq) y pembrolizumab (Keytruda). Nuevas restricciones al uso de estos dos productos como tratamiento de elección para el cáncer urotelial (cáncer de la vejiga y del tracto urinario) en algunos pacientes con niveles bajos de proteína PD-L1.

Daclizumab (Zimbrida y Zanapax). Retirada del mercado de los medicamentos para el tratamiento de la esclerosis múltiple que continen daclizumab por el riesgo de encefalitis autoinmune que puede llegar a ser mortal.

Dicloruro de radio-223 (Xofigo). Recomendó el uso de dicloruro de radio-223 solo por los pacientes que han recibido dos tratamientos de cáncer de próstata metastásico o que no pueden recibir otros tratamientos, por el riesgo que acarrearán de fracturas y muerte prematura.

Dolutegravir (Tivicay). Alertó sobre el riesgo de problemas del tubo neural en fetos expuestos al fármaco durante las etapas muy tempranas del embarazo.

Fluoroquinolonas. Advirtió a los profesionales de la salud sobre el riesgo, infrecuente pero grave, de aneurisma y disección aórtica.

Metamizole. Recomendó armonizar la dosis máxima de este analgésico y las contraindicaciones para su uso en las mujeres gestantes y en periodo de lactancia en todos los países de la Unión Europea.

Quinolonas y fluoroquinolonas. Recomendó la retirada de algunos antibióticos de este grupo y restringió el uso de otros tras haber recibido informes de efectos adversos incapacitantes, que pueden ser permanentes.

Retinoides. Recomendó limitar el uso de retinoides durante el embarazo porque una revisión confirmó que pueden dañar el feto.

Rivoraxaban (Xarelto). Advirtió a los profesionales de la salud que en ensayo clínico para reemplazar la válvula aortica utilizando un catéter (fuera de etiqueta), el rivoraxaban se asoció a un aumento de la mortalidad, sangrados y coágulos.

Sildenafil (Revatio, Viagra). Advirtió a los profesionales de la salud que en un ensayo clínico sobre el uso de sildenafil en el retraso del crecimiento (fuera de etiqueta) se asoció con un aumento del riesgo de hipertensión pulmonar y muerte en los niños expuestos durante el embarazo.

Soluciones de hipoetil-almidón (HES). Nuevas recomendaciones para minimizar el riesgo para los pacientes en riesgo. Las medidas incluyen entrenamiento, acceso controlado y advertencias en el empaquetado.

Valproato. Recomendó que se evitara la exposición fetal a este fármaco porque acarrea un riesgo elevado de malformaciones y problemas de desarrollo.

Referencia

EMA. Human Medicines Highlights 2018. EMA/790649/2018
https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/human-medicines-highlights-2018_en.pdf

Carbimazol (neo-tomizol®) y tiamazol (tirodriol®): riesgo de pancreatitis aguda y nuevas recomendaciones sobre anticoncepción durante el tratamiento

AEMPS, 5 de febrero de 2019

https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2019/NI_MUH_FV-1-2019-carbimazol-tiamazol.htm

- Se han notificado casos de pancreatitis aguda asociada al uso de carbimazol/tiamazol. En caso de pancreatitis, suspender el tratamiento y no volver a tratar al paciente con estos medicamentos.
- Evitar en lo posible el uso de carbimazol/tiamazol durante el embarazo.
- En el caso de ser imprescindible el uso de carbimazol/tiamazol durante el embarazo, se recomienda utilizar la dosis mínima efectiva y llevar a cabo una estrecha vigilancia materna, fetal y neonatal.
- Advertir a las mujeres con capacidad de gestación la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante todo el tratamiento.

Carbimazol y tiamazol son dos fármacos antitiroideos indicados en situaciones en las que es necesaria una reducción de la función tiroidea, tales como hipertiroidismo, crisis tirotóxicas, o preparación para tiroidectomía entre otras (ver indicaciones

específicas en las fichas técnicas de **Neo-tomizol** y **Tirodril**). Carbimazol es un profármaco que se transforma completamente en tiamazol una vez administrado, el cual actúa inhibiendo la síntesis de hormonas tiroideas.

Recientemente se ha evaluado la información disponible en relación con el riesgo de pancreatitis aguda en pacientes tratados con ambos fármacos, así como la relacionada con el riesgo de malformaciones congénitas asociado a su uso durante el embarazo.

• **Riesgo de pancreatitis aguda**

Se han notificado casos de pancreatitis aguda con el uso de carbimazol/tiamazol. En la mayoría de los casos la suspensión del tratamiento mejoró la situación clínica del paciente. Además, en muchos de los casos en los que posteriormente se reinició de nuevo el tratamiento, se produjo un nuevo episodio de pancreatitis con un tiempo más corto de aparición de la sintomatología.

Aunque no se conoce exactamente el mecanismo por el que se produce la pancreatitis, el menor tiempo de latencia tras la reexposición al medicamento sugiere un mecanismo inmunológico.

Los pacientes que desarrollen pancreatitis aguda durante el tratamiento con carbimazol/tiamazol deben suspender inmediatamente el tratamiento y no ser tratados de nuevo con estos fármacos.

• **Nuevas recomendaciones de anticoncepción durante el tratamiento**

La revisión de la información disponible procedente de casos notificados, estudios epidemiológicos [1-7] y metaanálisis de estudios observacionales [8,9] aporta mayor información sobre el riesgo de malformaciones congénitas tras la exposición durante el embarazo.

Aunque los resultados de los estudios epidemiológicos no son homogéneos, los resultados de aquellos de mayor tamaño poblacional indican un incremento de riesgo de malformaciones congénitas con el uso de carbimazol/tiamazol durante el embarazo respecto al no uso. La exposición durante el primer trimestre del embarazo y la administración de dosis más elevadas se consideran factores de riesgo.

Las malformaciones congénitas notificadas incluyen aplasia cutánea congénita, malformaciones craneofaciales (atresia coanal, dismorfia facial), onfalocele, atresia esofágica, anomalía del conducto onfalomesentérico y defecto septal ventricular.

Considerando que el hipertiroidismo en mujeres embarazadas debe tratarse adecuadamente para evitar complicaciones maternas y fetales graves, el uso de carbimazol/tiamazol durante el embarazo debería reservarse para aquellas situaciones en las que un tratamiento definitivo (tiroidectomía o tratamiento con yodo radiactivo) no sea posible antes del embarazo y para casos de nueva aparición o recurrencia durante el mismo.

Si, tras una evaluación estricta de los beneficios y riesgos del tratamiento, se considera necesario utilizar carbimazol/tiamazol durante el embarazo, se informará convenientemente a la paciente y se utilizará la dosis mínima efectiva, realizando una estrecha vigilancia materna, fetal y neonatal.

Las mujeres con capacidad de gestación en tratamiento con carbimazol/tiamazol deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y consultar con su médico en el caso de que deseen planificar un embarazo.

Actualmente se están evaluando los datos disponibles sobre el riesgo de malformaciones congénitas relacionado con el uso de propil-tiouracilo (no comercializado en España) dado que en algunos de los estudios mencionados se observó un incremento de riesgo.

La AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:

- En el caso de pancreatitis aguda durante el tratamiento con carbimazol/tiamazol, interrumpir el tratamiento y no volver a tratar al paciente con estos fármacos.
- Evitar en lo posible el uso de carbimazol/tiamazol durante el embarazo. En el caso de ser imprescindible el tratamiento durante el embarazo, utilizar la dosis mínima efectiva y llevar a cabo una estrecha monitorización materna, fetal y neonatal.
- Advertir a las mujeres con capacidad de gestación de la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante todo el tratamiento y que acudan a la consulta en caso de que deseen planificar un embarazo.

Referencias

1. Andersen SL et al. Birth defects after early pregnancy use of antithyroid drugs: a Danish nationwide study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(11):4373–81.
2. Andersen SL et al. Birth defects after use of antithyroid drugs in early pregnancy: a Swedish nationwide study. *Eur J Endocrinol.* 2017; 177(4):369–378.
3. Gianetti E et al. Pregnancy outcome in women treated with methimazole or propylthiouracil during pregnancy. *J Endocrinol Invest.* 2015; 38(9):977–85.
4. Li H et al. Congenital Anomalies in Children Exposed to Antithyroid Drugs In-Utero: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *PLoS ONE* 2015; 10(5): e0126610.
5. Lo JC et al. Gestational thyrotoxicosis, antithyroid drug use and neonatal outcomes within an integrated healthcare delivery system. *Thyroid.* 2015; 25(6):698–705.
6. Seo GH et al. Antithyroid drugs and congenital malformations: a nationwide Korean cohort study. *Ann Intern Med.* 2018; 168(6):405–413.
7. 8-Song R et al. Effects of methimazole and propylthiouracil exposure during pregnancy on the risk of neonatal congenital malformations: A meta-analysis. *PLoS One.* 2017; 12(7):e0180108
8. 3- Schurmann L et al. Pregnancy outcomes after foetal exposure to antithyroid medications or levothyroxine. *Early Hum Dev.* 2016; 101:73–7.
9. 7- Yoshihara A et al. Treatment of Graves' disease with antithyroid drugs in the first trimester of pregnancy and the prevalence of congenital malformation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(7):2396–403.

Denosumab: disfunción inmune

Revue Prescrire 2018; 38(418) 591-592

Traducido por Salud y Fármacos

- Entre 2010 y 2018 se notificaron en todo el mundo cientos de casos de trastornos del sistema inmunitario relacionados con denosumab; algunos de ellos graves. Estos efectos adversos eran predecibles a tenor de los datos de evaluación obtenidos antes de su comercialización. Se añaden a la ya larga lista de efectos adversos conocidos de denosumab, incluyendo osteonecrosis, trastornos óseos y fracturas.

Denosumab es un anticuerpo monoclonal que se une a una citoquina llamada RANKL (ligando de receptor activador para el factor nuclear kappa B), que previene su unión con su receptor en los huesos y los linfocitos [1,2]. Esta citoquina pertenece al grupo TNF (factor de necrosis tumoral). Dado su mecanismo, se espera que denosumab tenga efectos similares a los de los inhibidores TNF alfa empleados como inmunosupresores como el etanercept y el adalimumab [1,2]. Los efectos de denosumab sobre el tejido óseo ocasionaron que la Unión Europea en 2010 le otorgase el permiso de comercialización para el tratamiento de ciertos pacientes con osteoporosis (60 mg por vía subcutánea cada seis meses, comercializado bajo el nombre comercial Prolia). También se autorizó bajo el nombre comercial Xgeva para ciertos tipos de metástasis ósea (120 mg por vía subcutánea cada 4 semanas) [2,3].

Tal y como se podía de prever, desde su introducción en el mercado se han notificado reacciones farmacológicas adversas atribuidas a denosumab relacionadas con la disfunción del sistema inmunitario. A mediados de 2018 se habían notificado varios cientos de casos en todo el mundo [1,4,5].

Infecciones. Los ensayos clínicos realizados antes de su comercialización mostraron que denosumab aumentó principalmente el riesgo de endocarditis y artritis séptica, es decir, infecciones graves [2].

En abril de 2018, la sección de acceso público de la base europea de datos de farmacovigilancia (Eudravigilance) contenía 3.962 casos de infecciones o infestaciones atribuidas a denosumab, principalmente en pacientes tratados con Prolia [4]. Se mencionaban dos casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva, también conocida como virus John Cunningham o virus JC (VJC), uno de ellos fue mortal.

Se han notificado unos 60 casos de osteomielitis y 30 casos de celulitis en todo el mundo [5].

Cáncer. En el momento de su introducción en el mercado, se había observado un pequeño incremento en la incidencia de nuevos cánceres (mama, ginecológico y gastrointestinal) con el uso de denosumab, aunque no se estableció una relación causal [2].

En mayo de 2018, la Agencia Nacional Francesa de Seguridad para Medicamentos y Productos Sanitarios (ANSM, por sus siglas en francés) notificó que en cuatro ensayos clínicos se produjo un segundo cáncer primario con más frecuencia en pacientes con cáncer avanzado que recibieron tratamiento con denosumab que en aquellos tratados con el bifosfonato ácido zoledrónico. La incidencia acumulada de un segundo cáncer primario después de un año fue del 1,1% con denosumab frente al 0,6% con ácido zoledrónico. Ningún tipo de cáncer o grupo de

cánceres en particular parecía estar implicado en este aumento [6].

Reacciones de hipersensibilidad. En abril de 2018, la base de datos Eudravigilance también incluía 201 reacciones de hipersensibilidad relacionadas con denosumab, principalmente Prolia, incluyendo un fallecimiento, 58 reacciones anafilácticas, y 16 casos de shock anafiláctico [4].

Trastornos autoinmunes. También se han registrado casos de trastornos autoinmunes en la base de datos Eudravigilance, incluyendo 7 casos de sarcoidosis, 7 de hepatitis autoinmune, 1 de tiroiditis, 6 de enfermedad de Graves, 7 de lupus, y 4 de anticuerpos antinucleares [4].

En 2016, la OMS publicó un análisis de unos 50 casos relacionados con la disfunción del sistema inmunitario atribuidos a denosumab, incluyendo unos 30 casos de vasculitis, algunos asociados con trastornos cutáneos o artralgia. En los casos donde se conoce la resolución, 10 pacientes se habían recuperado o estaban en proceso de recuperación, incluyendo 5 tras la retirada de denosumab, y 6 no se habían recuperado, incluyendo 1 paciente fallecido. La OMS también analizó unos 15 casos de liquen plano, un trastorno autoinmune de la piel y las membranas mucosas [1].

Denosumab se ha prescrito principalmente a pacientes con osteoporosis, y la mayoría de los casos notificados se produjeron en esta indicación [1,4].

Búsqueda bibliográfica y metodología

1. Boyd I "Denosumab and lichen planus" + "Denosumab and vasculitis" WHO Pharmaceuticals Newsletter 2016; (6): 1523.
2. Prescrire Editorial Staff "Denosumab. Limited efficacy in fracture prevention, too many adverse effects" Prescrire Int 2011; 20 (117): 145-148.
3. Prescrire Editorial Staff "Denosumab and bone metastases. No better than a bisphosphonate" Prescrire Int 2012; 21 (130): 204-206.
4. European Medicines Agency "Suspected adverse drug reaction reports for Substances. Denosumab, Prolia and Xgeva" Abril 2018. www.adrreports.eu acceso 3 de marzo de 2018.
5. ANSM "Réunion du comité technique de pharmacovigilance CT012015033. Séance du 17 mars 2015" Abril 2015: 19 páginas.
6. ANSM "Lettre aux professionnels de santé. Xgeva (denosumab) - Risque de second cancer primitif" 16 de mayo de 2018: 2 páginas.

Las estatinas aumentan el riesgo de diabetes de tipo 2, especialmente en pacientes con sobrepeso

Miriam E. Tucker

Medscape, 19 de marzo de 2019

<https://espanol.medscape.com/verarticulo/5903818>

Se ha publicado más evidencia de que el uso de estatinas aumenta el riesgo de desarrollar diabetes de tipo 2, y el estudio muestra que el riesgo es particularmente alto para las personas con sobrepeso, obesidad o que tienen prediabetes.[1]

Los hallazgos del estudio prospectivo, basado en la población, se publicaron en versión electrónica el 5 de marzo en *British Journal of Clinical Pharmacology* por el Dr. Fariba Ahmadizar, Ph. D., del departamento de epidemiología de Erasmus University Medical Centre, en Rotterdam, Países Bajos, y sus colaboradores.

Varios estudios observacionales previos y ensayos han reportado un mayor riesgo de presentar diabetes de tipo 2 para las personas bajo tratamiento con estatinas, pero la mayoría de estos estudios carece de detalles glucémicos.

La incidencia observada en los estudios observacionales (como el actual) ha sido mucho mayor que en los ensayos aleatorizados, 44% frente a 9% - 13%, señalan el Dr. Ahmadizar y sus colaboradores.

El estudio incluyó a 9.535 adultos mayores de 45 años de edad y sin diabetes al inicio del mismo; durante el seguimiento, aquellos que utilizaban estatinas desarrollaron concentraciones más altas de insulina sérica en ayunas, tasas más altas de resistencia a la insulina y 38% fue más propenso a desarrollar diabetes de tipo 2. El riesgo fue más significativo para los participantes que tenían sobrepeso u obesidad.

"Esto sugiere que es necesario tener en cuenta la diabetogenicidad de las estatinas en la práctica clínica, y debemos implementar estrategias preventivas rigurosas, como el control glucémico y la reducción del peso en pacientes al iniciar el tratamiento con estatinas, lo que podría ayudar a minimizar el riesgo de presentar diabetes", señalan los autores.

Para leer el artículo completo puede ir al enlace que aparece en el encabezado

Referencia

1. Ahmadizar F, OchoaRosales C, Glisic M, Franco OH, y cols. Associations of statin use with glycaemic traits and incident type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol*. 5 Mar 2019. doi: 10.1111/bcp.13898. PMID: 30838685

Ibuprofeno. ¿De qué se trata la alerta que lanzó Francia por el ibuprofeno?

El Tiempo, 20 de abril de 2019

<https://www.eltiempo.com/vida/salud/de-que-se-trata-la-alerta-que-lanzo-francia-por-el-ibuprofeno-351584>

La agencia francesa del medicamento (ANSM) lanzó una advertencia a médicos y pacientes por los riesgos que ha constatado por el uso del ibuprofeno y del ketoprofeno, que pueden agravar infecciones que se pretenden tratar, y ha pedido una investigación sobre esos medicamentos a nivel europeo.

Un portavoz de la Agencia Nacional de Seguridad del Medicamento y de los Productos Sanitarios (ANSM) explicó este viernes a Efe que "a petición francesa" se va a llevar a cabo un análisis colegial con sus homólogos europeos. El portavoz recordó que las autorizaciones de los medicamentos se hacen para toda Europa, no sólo para Francia, y que es en esa escala en la que se tiene que hacer una reevaluación de la relación riesgo-beneficio de esos productos.

La ANSM, que en junio pasado había lanzado una investigación farmacológica encargada a sus centros de Tours y Marsella, emitió este jueves una serie de recomendaciones, en primer lugar privilegiar el paracetamol al ibuprofeno y el ketoprofeno en caso de dolor o fiebre. Sobre todo cuando se trate de una infección

como anginas, rinofaringitis, otitis, tos, infección pulmonar, así como para una lesión cutánea o varicela.

También han dado unas reglas de buen uso de estos dos antiinflamatorios, empezando la de utilizar "la dosis mínima eficaz, durante la duración más corta", detener el tratamiento en cuanto desaparecen los síntomas, no prolongarlo más de tres días en caso de fiebre, ni más de cinco si hay dolor. Esas recomendaciones derivan de un estudio que había encargado en junio de 2018 a sus centros regionales de Tours y Marsella, que concluyeron que hay una serie de infecciones, en particular por estreptococo, que podrían empeorar por la toma de estos dos medicamentos.

Esas complicaciones se observaron al cabo de periodos de tratamiento muy breves (de dos a tres días) cuando el ibuprofeno o el ketoprofeno se habían recetado (o utilizado en automedicación) para fiebre, problemas cutáneos benignos de aspecto inflamatorio, respiratorios o del sistema otorrinolaringológico. En los casos estudiados, que se remontan a un periodo prolongado iniciado el año 2000, los investigadores franceses analizaron 337 de complicaciones infecciosas con ibuprofeno y 49 con ketoprofeno que tuvieron un carácter severo y estuvieron en el origen de hospitalizaciones, secuelas e incluso muertes. El ibuprofeno es el segundo antálgico más utilizado en Francia para el primer nivel de gravedad, después del paracetamol.

Kratom. El supuesto suplemento natural que genera dependencia y abuso. El kratom, que ya había sido tendencia, está siendo relacionado con una serie de muertes en EE UU.

El Tiempo, 26 de abril de 2019

<https://www.eltiempo.com/mundo/eeuu-y-canada/que-es-el-kratom-y-por-que-genera-dependencia-y-abuso-353830>

Hace un par de años fue tendencia el aumento en las ventas de una serie de psicotrópicos de origen vegetal a través de internet, ofertados como sustancias legales. Fueron más de 200 psicoactivos descritos como estimulantes naturales los que fueron distribuidas por tiendas en Reino Unido y los Países Bajos, y, en menor medida, en Alemania y Austria. Entre ellos estaba el kratom, una sustancia que ha sido relacionado con la muerte de 91 personas en Estados Unidos.

El kratom es fabricado con base en una planta tropical, la *Mitragyna speciosa*, que es nativa del sudeste de Asia y cuyas hojas contienen compuestos que pueden tener efectos psicotrópicos (es decir, que alteran la mente). Otros nombres que recibe la planta son krathom, kakuam, ithang o thom (Tailandia), biak-biak o ketum (Malasia) y mambog (Filipinas).

La alerta se encendió en Estados Unidos luego de un informe de los Centros de Control y Prevención de Enfermedades, que revelaron esta semana que el kratom está siendo asociado con las 91 muertes, que sucedieron entre julio de 2016 y diciembre de 2017.

A esta conclusión se llegó tras el análisis de los resultados de los certificados de defunción e informes de toxicología de las víctimas.

Pero, ¿qué contiene el kratom que podría ser el causante de estas muertes?

Estudios realizados sugieren que, aunque los vendedores aseguran que el "suplemento" contrarresta el dolor, la ansiedad y la drogadicción, en realidad genera dependencia y abuso por parte de los consumidores, debido a su compuesto principal: la *Mitragyna speciosa*. Desde 1966, se han caracterizado en *Mitragyna speciosa* 25 alcaloides diferentes, cuya proporción en la planta varía según el origen geográfico y la estación del año, oscilando entre 0,5% y el 1,5%.

"El más abundante de todos ellos y al que se atribuyen las discretas, pero evidentes propiedades psicoactivas de la droga es la mitraginina (66%), aunque el más activo de los alcaloides aislados es un derivado de ella, la 7-hidroxitmitraginina (7-HMG), presente hasta en un 2% (Hassan et al., 2013)", asegura un artículo publicado por el Servicio de Farmacia HUP La Fe (Valencia), en España.

Un estudio de 2019 realizado por el Centro de Investigación y Política de Lesiones y el Centro Central de Envenenamientos de Ohio, en el Nationwide Children's Hospital, encontró que hubo más de 1.800 llamadas a los Centros de Control de Envenenamientos de EE. UU. relacionadas con exposiciones al kratom, y que iban desde enero de 2011 hasta diciembre de 2017. Asimismo, se han reportado efectos eufóricos en los pacientes que han consumido el kratom, lo que explicaría la epidemia de sobredosis a nivel estadounidense. 27 estados de Estados Unidos reportaron casos pese a que en 2017 la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) emitió alertas sobre este producto, y la Administración para el Control de Drogas incluso lo considera como una "droga preocupante".

Según el Instituto de Abuso de Drogas de España "cuando se consume una cantidad pequeña de kratom, en vez de efectos sedantes las personas reportan mayor energía, mayor sociabilidad y mayor estado de alerta. Sin embargo, también puede causar efectos secundarios desagradables y a veces peligrosos".

Por su parte, el Observatorio de Drogas de Colombia incluye al kratom dentro de "las nuevas sustancias psicoactivas sintéticas y plantas o preparaciones herbales con efectos alucinógenos o estimulante que no están fiscalizados y que son objeto de abuso y de comercio, incluso transnacional". Junto el kratom aparecen el yagé, la salvia divinorum, el khat, la iboga, el peyote y los hongos de la familia psilocybe.

Situación legal

Hoy en día, el kratom no es una sustancia ilegal y es fácil obtenerlo por internet. ¿En qué presentaciones? A veces se vende en forma de polvo verde, también como un extracto, como chicle y hasta en cápsulas.

Henry Spiller, director del Centro de Envenenamiento de Ohio, dijo al diario USA Today: "Creo que hay una sensación general de que es una sustancia natural, así que es segura. Pero necesitamos comunicar que tiene riesgos".

Efectos secundarios

El mismo Instituto de Abuso de Drogas de España menciona algunos de los efectos secundarios del kratom: náuseas, comezón, sudor, sequedad en la boca, estreñimiento, mayor micción (necesidad de orinar), pérdida del apetito, convulsiones y alucinaciones. "Algunos consumidores de la droga han reportado síntomas de psicosis", dice el instituto.

Tofacitinib Estudio de seguridad revela el riesgo de coágulos de sangre en los pulmones y muerte con una dosis más alta de tofacitinib (Xeljanz, Xeljanz XR) en pacientes con artritis reumatoide; la FDA investigará

FDA, 25 de febrero de 2019

<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm632779.htm>

La FDA está alertando al público acerca de un ensayo clínico de seguridad que concluyó que existe un aumento en el riesgo de coágulos de sangre en los pulmones y muerte cuando se utiliza una dosis de 10 mg, dos veces al día de tofacitinib (Xeljanz, Xeljanz XR) en pacientes con artritis reumatoide (AR). La FDA no ha aprobado esta dosis diaria de 10 mg dos veces al día para AR; esta dosis sólo está aprobada en la pauta posológica para pacientes con colitis ulcerosa.

En este ensayo clínico de seguridad exigido por la FDA cuando se aprobó tofacitinib para la AR, Pfizer, el fabricante del medicamento, está cambiando a los pacientes que tomaban la dosis diaria más alta de 10 mg dos veces al día a la dosis más baja, que actualmente cuenta con aprobación, de 5 mg diarios dos veces al día. Este ensayo continuará y se espera que finalice para finales de 2019. Estamos trabajando con el fabricante para evaluar otra información de seguridad que está disponible para tofacitinib y comunicaremos al público cualquier información nueva basándonos en la revisión en curso.

Los profesionales de atención médica deben seguir las recomendaciones en la información de prescripción de tofacitinib para la enfermedad específica que están tratando. Monitoree a los pacientes para detectar indicios y síntomas de embolia pulmonar, y avíseles que deben buscar atención médica de inmediato si presentan cualquiera de ellos.

Los pacientes no deben dejar de tomar o cambiar la dosis de tofacitinib sin primero hablar con su profesional de atención médica, ya que hacerlo puede empeorar su afección. Los pacientes que toman tofacitinib deben buscar atención médica de inmediato si experimentan síntomas de un coágulo de sangre en los pulmones u otros síntomas inusuales como:

- Falta de aliento o dificultad para respirar repentinos
- Dolor de pecho o dolor en la espalda
- Tos con sangre
- Sudoración excesiva
- Palidez o color azulado de la piel

Tofacitinib actúa reduciendo la actividad del sistema inmunitario. Se aprobó por primera vez en 2012 para tratar a pacientes adultos con AR que no respondían bien al metotrexato. En la AR, el cuerpo ataca sus propias articulaciones, ocasionándoles dolor, hinchazón y pérdida de funciones. En 2017, aprobamos el medicamento para tratar pacientes con una segunda afección, la

artritis psoriásica, que no tuvieron buena respuesta al metotrexato o a otros medicamentos similares llamados fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) no biológicos. La artritis psoriásica es un trastorno que también ocasiona dolor articular e hinchazón. En 2018, aprobamos tofacitinib para tratar una afección llamada colitis ulcerativa, que es una enfermedad inflamatoria crónica de los intestinos que afecta al colon.

Cuando la FDA aprobó tofacitinib por primera vez, exigimos la realización de un ensayo clínico entre pacientes con AR para evaluar el riesgo de eventos cardíacos, cáncer e infecciones oportunistas con el medicamento en dos dosis (10 mg diarios dos veces al día y 5 mg diarios dos veces al día) en combinación con metotrexato, comparándolo con otro medicamento llamado inhibidor del factor de necrosis tumoral (FNT). Se exigió que los pacientes con AR en el estudio tuvieran al menos 50 años y al menos un factor de riesgo cardiovascular. Durante el análisis más reciente del estudio, un comité de monitoreo de seguridad de datos externo encontró un aumento de la ocurrencia de coágulos de sangre en los pulmones y muerte en pacientes tratados con tofacitinib de 10 mg dos veces al día en comparación con pacientes tratados con tofacitinib de 5 mg dos veces al día o un inhibidor del FNT.

Para ayudar a la FDA a realizar el seguimiento de cuestiones de seguridad con los medicamentos, alentamos a los pacientes y profesionales de atención médica a informar los efectos secundarios que involucren tofacitinib u otros medicamentos al programa MedWatch de la FDA, usando la información del recuadro que aparece al final de la página donde dice "Comuníquese con la FDA".

Nota de Salud y Fármacos: La EMA también ha advertido a los profesionales de la salud que no excedan la dosis aprobada de tofacitinib para tratar la artritis reumatoide por el riesgo de embolismo pulmonar.

Al igual que en EE UU, Xeljanz también está aprobado en la Unión Europea para tratar la colitis ulcerosa en una dosis de 10 mg dos veces al día. Ninguno de los reguladores ha indicado que haya un mayor riesgo para los pacientes con colitis ulcerosa que toman Xeljanz a esta dosis.

EMA dice que está revisando los primeros resultados del estudio postcomercialización, A3921133, y dice que si es necesario tomará medidas reglamentarias una vez que se complete su revisión.

"Los resultados preliminares del estudio mostraron que la incidencia global de embolia pulmonar es 5 veces mayor en el brazo de tofacitinib 10 mg dos veces al día del estudio en comparación con el brazo inhibidor del TNF [factor de necrosis tumoral], y aproximadamente 3 veces mayor que el tofacitinib en otros estudios del programa tofacitinib", dice EMA. EMA también dice que la mortalidad por todas las causas en el brazo de 10 mg dos veces al día fue mayor que en los brazos de 5 mg dos veces al día y el inhibidor de TNF.

EMA recomienda que los pacientes hablen con su médico antes de cambiar la dosis de Xeljanz y que busquen ayuda médica si

experimentan alguna dificultad para respirar, dolor en el pecho o en la parte superior de la espalda o tos con sangre.

EMA también señala que hay otros ensayos clínicos en curso en la UE que incluyen una dosis de Xeljanz de 10 mg dos veces al día, pero no recomienda ningún cambio en esos estudios en este momento.

Precauciones

Vinculan a la terapia hormonal con un ligero aumento en el riesgo de Alzheimer

Serena Gordon

HealthDay News, 7 de marzo de 2019

<https://consumer.healthday.com/espanol/women-s-health-information-34/hormone-replacement-therapy-news-387/vinculan-a-la-terapia-hormonal-con-un-ligero-aumento-en-el-riesgo-de-alzheimer-743630.html>

Muchas mujeres recurren a la terapia hormonal para aliviar algunos de los síntomas más problemáticos de la menopausia, como los sofocos y las sudoraciones nocturnas.

Pero una nueva investigación sugiere que ese alivio podría tener un costo: un aumento en el riesgo de enfermedad de Alzheimer.

El estudio encontró que las mujeres que tomaban terapia hormonal tenían un riesgo de un 9 a un 17% más alto de desarrollar enfermedad de Alzheimer. En las mujeres que comenzaron a tomar la terapia hormonal antes de los 60 años de edad, el aumento en el riesgo se vinculó con el uso a largo plazo de una década o más.

"La moraleja es que, en términos absolutos, se detectarán de 9 a 18 diagnósticos de enfermedad de Alzheimer en exceso al año entre 10,000 mujeres de 70 a 80 años, sobre todo entre las mujeres que habían usado la terapia hormonal por más de 10 años", señaló el autor sénior del estudio, el Dr. Tomi Mikkola, profesor asociado en el departamento de obstetricia y ginecología en el Hospital de la Universidad de Helsinki, en Finlandia.

El estudio se publicó en la edición en línea del 6 de marzo de la revista *BMJ*, junto con un editorial [1].

Una de las autoras de la editorial, la Dra. JoAnn Manson, jefa de la división de medicina preventiva en el Hospital Brigham and Women's, en Boston, dijo que los hallazgos de este estudio "no son causa de alarma".

"En general, la investigación ha sido tranquilizadora para las mujeres más jóvenes en las primeras fases de la menopausia que buscan tratamiento para las sudoraciones nocturnas y los sofocos. Basándose en la totalidad de la evidencia, la terapia hormonal parece tener una seguridad relativa cuando se toma a principios de la menopausia", aseguró.

Manson también apuntó que, debido al diseño del estudio, solo puede mostrar una asociación, no una relación causal.

Hace casi 20 años se plantearon por primera vez preocupaciones por los posibles efectos de la terapia hormonal para la salud, entre ellos un aumento en los riesgos cardiacos y de cáncer. Desde entonces, los estudios con frecuencia han arrojado resultados mixtos, incluyendo estudios que observaron la

memoria y las habilidades de pensamiento en las mujeres que tomaban terapia hormonal.

Algunas investigaciones han sugerido que las mujeres que toman hormonas para aliviar los síntomas de la menopausia podrían tener un riesgo más bajo de desarrollar enfermedad de Alzheimer, mientras que otros no han mostrado ni daños ni beneficios. Ahora, el estudio más reciente sugiere un posible aumento en el riesgo.

Tanto Mikkola como Manson dijeron que la terapia hormonal no se debe usar específicamente para intentar prevenir la enfermedad de Alzheimer. Pero para una mujer que experimenta síntomas menopáusicos que afectan su calidad de vida, planteó Manson, "la preocupación sobre la enfermedad de Alzheimer o el declive cognitivo [del pensamiento] no debe interferir con la gestión de sus síntomas menopáusicos".

Sin embargo, Mikkola anotó que se debe informar a cualquier mujer que tome terapia hormonal durante 10 o más años de que podría haber un aumento en el riesgo del trastorno, que acaba con la memoria.

El estudio observó a casi 85.000 mujeres postmenopáusicas diagnosticadas con Alzheimer en Finlandia entre 1999 y 2013. Los investigadores compararon a esas mujeres con mujeres que no habían sido diagnosticadas con la enfermedad de Alzheimer.

Casi todas las mujeres con Alzheimer fueron diagnosticadas tras los 60 años de edad. Más de la mitad tenían más de 80 años en el momento del diagnóstico, mostraron los hallazgos.

Los investigadores revisaron los expedientes de salud para ver si las mujeres tomaban terapia de reemplazo hormonal. Si era así, observaron durante cuánto tiempo la habían estado tomando.

Hay varias formas distintas de terapia de reemplazo hormonal, que incluyen pastillas, parches, geles y cremas. En Finlandia, un 90% de la terapia de reemplazo hormonal se administra mediante pastillas, anotaron los autores del estudio.

Tres cuartas partes de las mujeres habían estado tomando la terapia hormonal durante más de 10 años, según el informe.

El estudio no encontró una diferencia en el riesgo de Alzheimer según la formulación de la terapia hormonal. El riesgo fue similar independientemente de que las mujeres tomaran solo estrógeno, o estrógeno y progesterona a la vez.

Mikkola explicó que "el aumento absoluto en el riesgo de enfermedad de Alzheimer es pequeño", y dijo que el estudio "enfatisa el hecho de que la terapia hormonal se debe usar en las mujeres con una menopausia reciente para el alivio de los síntomas y si se benefician de la terapia".

Manson, autora del editorial, dijo que la decisión sobre si usar o no la terapia hormonal debe ser individual. Añadió que una mujer y su médico deben tomar en cuenta los factores de riesgo, los síntomas y las preferencias de la mujer.

Referencia

1. Tomi Mikkola, M.D., associate professor, department of obstetrics and gynecology, Helsinki University Hospital, Finland; JoAnn Manson, M.D., Dr.PH., chief, division of preventive medicine, Brigham and Women's Hospital, professor, medicine, and the Michael and Lee Bell professor of women's health, Harvard Medical School, Boston; March 6, 2019, BMJ, online

Baloxavir marboxil. **Médicos recomiendan precaución con un antigripal descrito como mágico** (*A flu drug was called 'Silver Bullet,' but some doctors prescribe caution*)

Megumi Fujikawa. River Davis

The Wall Street Journal, 11 de febrero de 2019

Traducido por Salud y Fármacos

Investigadores de Japón encuentran evidencia de que algunas cepas del virus son resistentes al nuevo tratamiento Xofluza.

Una nueva píldora, que con una sola dosis puede matar el virus de la gripe en 24 horas, se ha convertido en el tratamiento de la gripe más recetado en Japón, que está sufriendo su peor temporada de gripe en dos décadas.

Pero algunos médicos se están alejando del medicamento tras surgir nuevas pruebas de cepas virales mutantes que impiden que funcione bien en algunos pacientes.

La píldora, llamada Xofluza [(baloxavir marboxil)], fue descubierta por Shionogi & Co., con sede en Osaka, y fue aprobada el año pasado por los reguladores de Japón y EE UU. La unidad Genentech de Roche Holding AG la comercializa en EE UU.

Según los datos de Shionogi, el medicamento pasó rápidamente a ser el más vendido en Japón, en parte por su facilidad de uso. Tamiflu de Roche, el competidor más conocido, generalmente se toma dos veces al día durante cinco días, mientras que Xofluza se toma una sola vez.

"Mi médico me explicó que era mágico", dijo Misako Hashimoto, una peluquera de 50 años que vive en Tokio. Tomó Xofluza cuando a mediados de enero le dieron escalofríos y le diagnosticaron gripe. Al medio día se sintió perfectamente normal, dijo.

Un pequeño número de pacientes reportan efectos secundarios como diarrea y bronquitis, según Genentech.

El medicamento todavía se utiliza relativamente poco en EE UU, donde el precio de lista es de US\$150 para los pacientes sin seguro. Fue el primer medicamento contra la gripe aprobado en EE UU en casi 20 años.

"Xofluza es muy costoso y acaba de ser aprobado, por lo que no hay mucha gente que lo tome", dijo Susan Wilder, doctora de familia en Scottsdale, Arizona.

El Dr. Wilder dijo que había recetado Xofluza unas seis veces. "Creo que es extremadamente prometedor, especialmente en el tratamiento de las cepas de la gripe que son resistentes a Tamiflu", dijo. "Xofluza tiene un rango de eficacia más amplio que otros medicamentos disponibles contra la gripe".

Sin embargo, los investigadores de Japón han citado nueva evidencia de que la píldora a veces no funciona bien. El Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas de Tokio dijo que a partir del 6 de febrero encontró seis cepas que caracterizó como resistentes a Xofluza.

El instituto dijo que el problema ya se había encontrado en los ensayos clínicos de Shionogi antes de su aprobación. Especificó que casi una cuarta parte de los niños que participaron en las etapas tardías de los ensayos tenían virus resistentes a Xofluza.

Akihiro Takeshita, médico de familia en un suburbio de Tokio, dijo que inicialmente prescribió Xofluza como su primera opción por su conveniencia, pero empezó a usar otra alternativa cuando los pacientes comenzaron a dudar de la efectividad del medicamento.

"Dejé de usar Xofluza porque los pacientes se sentían ansiosos y malentendieron que el medicamento no serviría absolutamente para nada", dijo el Dr. Takeshita.

Shionogi preguntó sobre los virus resistentes a Genentech. Una portavoz de Genentech dijo que las cepas mutantes tenían una "susceptibilidad reducida" a Xofluza pero que no eran resistentes según la definición de las autoridades de EE UU, porque el medicamento aún tenía algún efecto.

Genentech dijo que se requerían más estudios para determinar la magnitud del problema y la transmisibilidad de las cepas mutantes. Este año se ha iniciado un estudio global para determinar cómo Xofluza afecta la propagación de la gripe.

"Existe la posibilidad de que Xofluza no sea eficaz en la próxima temporada de gripe si ahora se usa ampliamente, ya que los virus resistentes a los medicamentos se propagarán rápidamente", dijo Naoto Hosokawa, jefe del departamento de enfermedades infecciosas del Centro Médico Kameda, cerca de Tokio, que ha dicho que no prescribe Xofluza.

Shionogi informó que las ventas de Xofluza en el trimestre de octubre a diciembre fueron de alrededor de US\$90 millones. Roche dijo que en EE UU las ventas de Xofluza para ese trimestre fueron de aproximadamente US\$13 millones.

Japón ha estado sufriendo brotes generalizados de gripe. El Ministerio de Salud dijo que el número de casos de gripe reportados en la semana del 21 al 27 de enero fue el más alto detectado en Japón en 20 años.

En Japón, una dosis típica de Xofluza cuesta alrededor de US\$44 y el país tiene un seguro de salud universal que cubre el 70% o más del costo, por lo que, a diferencia de EE UU, el precio generalmente no es una barrera para los pacientes.

Shionogi dijo que inicialmente produjo ocho millones de dosis de Xofluza y planea hacer un millón de dosis adicionales al final de la temporada de gripe.

El año pasado, la temporada de gripe en EE UU también batió récords. Según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, el número de muertes relacionadas con la gripe en 2017-18 fue el más alto en cuatro décadas. Dice que en este momento la gripe está muy extendida en 47 estados.

Mientras que algunos pacientes dijeron que estaban preocupados por las cepas resistentes, otros que utilizaron Xofluza dijeron que les funcionó de maravilla.

Yukinaga Matsuzawa, un hombre de negocios de 36 años tuvo una fiebre de 102 grados Fahrenheit el 1 de febrero. Tomó Xofluza a primera hora de la tarde, y a la mañana siguiente su temperatura había vuelto a los 98.6 grados.

"La medicina funcionó bien. "Era solo del tamaño de un grano de arroz y fácil de tomar", dijo. "Probablemente elegiré Xofluza si vuelvo a contraer la gripe".

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y cáncer de pulmón

Salud y Fármacos, 6 de abril de 2018

El British Medical Journal informa sobre un estudio con una cohorte de 992.061 pacientes realizado en Reino Unido [1] que compara el uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACEIs) con el uso de bloqueantes del receptor de la angiotensina, para determinar si los ACEIs se asocian a un mayor riesgo de cáncer de pulmón.

La base de datos utilizada es el UK Clinical Practice Research Datalink, e incluye a todos los pacientes tratados con antihipertensivos entre el 1 de enero de 1955 y el 31 de diciembre de 2015, y se les dio seguimiento hasta el 31 de diciembre de 2016.

Para el análisis se utilizaron los modelos de Cox de riesgos proporcionales para estimar, con un intervalo de confianza de 95%, la incidencia del cáncer de pulmón asociada al uso de ACEIs, comparado con el uso de bloqueantes del receptor de la angiotensina, en general, según la duración acumulada de su uso, y según el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento.

El periodo de seguimiento de la cohorte fue de 6,4 años (con una desviación standard de 4,7), y se detectaron 7.952 casos de cáncer de pulmón, con una incidencia de 1,3 (IC 95%:1,2-1,3) por 1000 personas año. En general, los ACEIs se asociaron a una incidencia un poco más alta de cáncer de pulmón (incidencia 1,6 vs 1,2 por 1000 personas año) que los bloqueantes del receptor de la angiotensina. El cociente de riesgo fue de 1,14 (IC 95%: 1,01-1,29) y se fueron incrementando a medida que aumentó el periodo de utilización. A los cinco años de uso, el cociente de riesgo era de 1,22 (IC 1,06-1,40), y a los 10 de 1,31 (IC: 1,08-1,59). Los resultados según periodo de tiempo desde que se inició el tratamiento fueron similares.

Los autores concluyen que la asociación de los ACEI con una mayor incidencia de cáncer de pulmón es especialmente importante tras cinco años de uso, pero dicen que se requieren más estudios con un periodo de seguimiento más largo. También dicen que, aunque el riesgo no sea mucho más elevado, el número de pacientes que utiliza estos productos hace que sea importante caracterizar con precisión el tipo de problema que estos productos representan para la salud,

Referencia:

1. Hicks BM, Fillon KB, Yin H, Sakr L, Udell JA, Azoulay L. Angiotensin converting enzyme inhibitors and risk of lung cancer: population based cohort study. *BMJ* 2018;363:k4209

Shingrix. Según los CDC, los efectos secundarios de la vacuna contra la culebrilla (el herpes) son leves, pero el 3% fueron graves (*Shingles vaccine side effects mostly mild, yet 3% of complaints were serious, CDC says*)

CNN, 31 de enero de 2019

<https://www.cnn.com/2019/01/31/health/shingrix-shingles-vaccine-side-effects-report-cdc/index.html>

Traducido por Salud y Fármacos

Los efectos secundarios que se han reportado de la vacuna contra el herpes Shingrix durante sus primeros ocho meses de uso fueron casi normales, pero el 3% fueron graves, según un informe de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de EE UU.

Shingrix, producida por GlaxoSmithKline y aprobada por la FDA en octubre de 2017, se recomienda para prevenir el herpes en adultos de 50 años o más. El herpes es una erupción dolorosa que afecta a 1 de cada 3 estadounidenses. Se trata de una vacuna no viva que se inyecta en la parte superior del músculo del brazo y se administra en dos dosis, con una diferencia de dos a seis meses.

Informes de efectos secundarios reportados por pacientes

Durante los primeros ocho meses tras la comercialización de Shingrix, el Sistema de Información de Eventos Adversos a la Vacuna, o VAERS, ha recibido 4.381 informes de eventos adversos; de estos 130 fueron graves.

Por cada 100.000 dosis distribuidas, se presentaron 136 quejas al sistema del CDC. GlaxoSmithKline distribuyó aproximadamente 3,2 millones de dosis durante los ocho meses de informes que ha analizado el CDC.

Entre los efectos secundarios frecuentes hubo informes de fiebre, escalofríos y dolores corporales, y dolor, hinchazón y enrojecimiento en el brazo que recibió la inyección.

Sin embargo, siete pacientes murieron entre las seis horas y las seis semanas de recibir Shingrix, dijeron los CDC. La causa de cuatro de estas muertes fue la enfermedad cardiovascular (tres de las personas tenían múltiples factores de riesgo cardíaco). Dos eran pacientes inmunodeprimidos que murieron de sepsis. Y una mujer de 86 años murió después de una caída. También se reportó a VAERS una octava muerte tras el uso de Shingrix, pero no fue confirmada por el CDC.

La Dra. Elisabeth M. Hesse, autora principal del informe y oficial médica de la Oficina de Seguridad de las Inmunizaciones del CDC, escribió en un correo electrónico que "en la documentación médica nada indicaba que alguna de las muertes reportadas estuviera relacionada con la vacuna".

Unos 196 pacientes adicionales (el 4,5% de los informes del sistema) dijeron que desarrollaron herpes después de recibir la vacuna, aunque 14 de estos pacientes tenían la erupción antes de vacunarse, según los CDC. Y poco más de 1%, o 49 personas, experimentaron dolor ardiente como consecuencia de la inyección; aquí, seis de los casos eran preexistentes, dijeron los CDC.

En general, ocurrieron 230 errores de vacunación, principalmente porque el proveedor administró la vacuna debajo de la piel en lugar de en el músculo, según las indicaciones del fabricante. Además, Shingrix viene en dos viales que deben combinarse, y en algunos casos, el proveedor no mezcló el contenido antes de administrar la inyección.

En total, los CDC encontraron que ninguno de los efectos secundarios informados entorno a Shingrix fueron "desproporcionados en comparación al patrón de notificación de eventos adversos observados para otras vacunas" en el sistema VAERS. "Los proveedores de salud y los pacientes pueden estar tranquilos", porque los primeros informes de monitoreo de seguridad son coherentes con los datos de los ensayos clínicos, los autores del CDC escribieron. "Los eventos adversos graves fueron poco frecuentes y no se detectaron patrones inesperados".

Sin embargo, en un análisis de los datos de los ensayos clínicos realizado por los CDC, la Dra. Kathleen Dooling de la División de Enfermedades Virales declaró que aproximadamente 1 de cada 6 pacientes que recibieron Shingrix informaron reacciones lo suficientemente graves como para impedirles realizar sus actividades normales, mientras que tres de cada cuatro pacientes experimentaron al menos algo de dolor. Dooling también señaló que la vacuna ofrece más del 90% de protección contra el herpes zóster.

Hesse dijo que los fabricantes están obligados a informar a VAERS "todos los eventos adversos que conozcan de cualquier vacuna". De igual manera, se requiere que los proveedores de atención médica informen algunas reacciones adversas, además de que se les "recomienda encarecidamente que informen cualquier evento clínicamente importante o inesperado tras la aplicación de cualquier vacuna, incluso cuando no está seguro de que la vacuna causó el evento", dijo.

Observó que la vacuna Rotashield para bebés fue retirada del mercado después de que se presentaran informes de obstrucción intestinal a VAERS, y una investigación verificara estas afirmaciones.

Problemas administrativos además de los efectos secundarios.

La Dra. Carla Perissinotto, profesora asociada y jefa clínica asociada en la División de Geriátrica de la Universidad de California en San Francisco, escribió en un correo electrónico que ha visto a pocos pacientes recibir la vacuna por la complejidad de su reembolso a través de Medicare.

"El proveedor debe facturar al paciente y luego enviarlo a Medicare", dijo Perissinotto, quien no participó en el nuevo informe de los CDC. Es "administrativamente" difícil para las clínicas almacenar Shingrix y luego facturar a Medicare.

Ella cree, basándose en la discusión con "algunos de mis colegas" que tienen experiencia con la vacuna contra el herpes, que Shingrix no ha causado efectos secundarios graves o numerosos: "hasta ahora, parece que ha sido bien tolerada".

"La usaríamos más si la estructura de pago fuera más fácil. Lo que significa que muchos de nuestros pacientes, que se podrían beneficiar, no están obteniendo lo que necesitan".

La Dra. Alison Moore, jefa de geriatría y gerontología de UC San Diego Health, dijo a CNN en un correo electrónico que recomienda regularmente la vacuna, dada su eficacia y "superioridad sobre la versión anterior de la vacuna contra la culebrilla, Zostavax," una vacuna viva recomendada por el CDC para adultos mayores de 60 años.

Debido a que Shingrix no es una vacuna viva, "más personas pueden usarla", agregó Moore, quien no participó en el informe de los CDC.

"Descubrí que los pacientes pueden no tener ninguna reacción, una reacción leve que puede incluir enrojecimiento y calor, dolor leve en el lugar de la inyección y reacciones más graves como fiebre, escalofríos y malestar, como una enfermedad parecida a la gripe que dura un día", dijo Moore. Ella ha visto que las reacciones ocurren con la primera o la segunda inyección. A pesar de los efectos secundarios, todavía recomienda la vacuna, dijo, aunque advierte a los pacientes y les aconseja que tomen un paracetamol o un medicamento tipo ibuprofeno para disminuir el impacto.

Sean Clements, un portavoz de GlaxoSmithKline, escribió en un correo electrónico que "como es una práctica estándar para todas las vacunas", su compañía continuará supervisando su seguridad, junto con los CDC y la FDA.

"Hasta septiembre de 2018, se habían distribuido aproximadamente siete millones de dosis de Shingrix, y los datos preliminares muestran que aproximadamente el 76% de las personas han completado la serie de dos dosis", escribió Clements.

Otros temas de farmacovigilancia

Australia. **Efectos secundarios y errores de medicación hospitalizan a 250.000 anualmente.** (*Medication side effects and errors hospitalise 250,000 a year*)

Doug Hendrie

The Royal Australian College of General Practitioners, 31 de enero de 2019

<https://www1.racgp.org.au/news/gp/clinical/medication-side-effects-and-errors-putting-250,000>

Traducido por Salud y Fármacos

Un nuevo informe revela que un cuarto de millón de australianos es hospitalizado anualmente después de mezclar medicamentos o experimentar efectos secundarios de los medicamentos.

El problema se está convirtiendo en un problema importante de salud pública, dado que las cifras son cuatro veces superiores a las hospitalizaciones por accidentes automovilísticos.

Otras 400.000 personas acuden a las salas de emergencia de los hospitales por problemas relacionados con sus medicamentos, incluyendo errores de prescripción, uso inadecuado e interacciones entre dos o más medicamentos.

El informe *Cúidese*, producido por Seguridad de los Medicamentos de la Universidad de Australia del Sur, y desarrollado por la Sociedad Farmacéutica de Australia (PSA), estima que el costo anual de estos problemas es de casi US\$1.400 millones.

El informe encontró que casi todas las personas (el 98%) que viven en asilos para ancianos tuvieron al menos un problema con los medicamentos, y más del 90% de las personas tuvieron un problema relacionado con los medicamentos tras ser dados de alta del hospital.

El presidente nacional de PSA, el Dr. Chris Freeman, dijo que al menos la mitad de estos problemas eran prevenibles, si se pudieran superar los silos existentes en el manejo de medicamentos.

"Si el daño atribuible a los medicamentos fuera una enfermedad crónica, ya sería una prioridad nacional de salud ... los gobiernos, los farmacéuticos y otros profesionales de la salud deben trabajar juntos para reducir la alarmante incidencia de errores de medicación, mala suerte, mal uso e interacciones", dijo.

Se espera que el problema empeore a medida que la población de Australia envejece y aumenta la multimorbilidad.

La autora principal del estudio, la profesora Libby Roughead, del Centro de Investigación de la Calidad del Uso de Medicamentos y Farmacia, dijo que el problema seguirá empeorando.

"A medida que aumenta el uso de productos farmacéuticos, también lo hacen las tasas de errores de medicación, problemas de manejo e interacciones con otros medicamentos", dijo.

Dos tercios de los pacientes que visitaron a su médico de cabecera en 2016–17 tomaron al menos un medicamento de

forma continua, y el 11% había experimentado eventos adversos a medicamentos durante los seis meses anteriores.

"Esto equivale a que casi 1,2 millones de australianos experimentaron un evento adverso a los medicamentos en los últimos seis meses", dijo el profesor Roughead.

"A cuatro de cada diez australianos adultos mayores se les ha recetado al menos un medicamento potencialmente inapropiado, confirmando la necesidad de tener un mejor control y vigilancia de la forma en que prescriben, dispensan y monitorean los medicamentos".

La profesora Roughead dijo a newsGP que para ella una de las estadísticas más preocupantes es que a una cuarta parte de todos los pacientes mayores con insuficiencia renal se les está administrando dosis excesivas de medicamentos que se metabolizan a través de los riñones.

"Esa es una gran oportunidad para mejorar e intervenir", dijo.

La profesora Roughead dijo que no hay una solución simple para el problema del error en la medicación. Pero una posibilidad, dijo, es que los prescriptores den seguimiento entre las dos y las cuatro semanas después de cambiar el régimen de medicamentos de un paciente.

"Necesitamos asegurarnos de que hizo lo que pensamos que haría, no solo asumir que funcionó", dijo.

"Para los médicos de cabecera, se trata de pensar en las interacciones de múltiples medicamentos y de dar seguimiento si agrega un medicamento nuevo".

La profesora Roughead dijo que un tema clave para los profesionales de la salud y los pacientes debería ser preguntar si los nuevos síntomas son signos de una nueva enfermedad, o un efecto secundario de la medicación o son interacciones de la medicación.

"La gente piensa: 'Me pregunto qué enfermedad es esta', y prescribimos. Pero tal vez es porque estos tres medicamentos interactuaron", dijo.

La profesora Roughead cree que los farmacéuticos deben ser más proactivos y reflexionar sobre las implicaciones de dispensar.

"A menudo, cuando las personas regresan a renovar su receta por primera vez, interactúan con el farmacéutico, no con el médico. Así que los farmacéuticos deben ser mucho más activos en ese espacio, pensar en los efectos secundarios y trabajar con los médicos", dijo.

"Después del alta, a menudo, el primer profesional de la salud que ven los pacientes es su farmacéutico. Por lo general, llegan a ellos antes de llegar al médico. Así que podrían tener un impacto real".

Cuando el medicamento enferma a los pacientes (*When medicine makes patients sicker*)

Kaiser Health News, 4 de enero de 2019

<https://khn.org/news/how-tainted-drugs-reach-market-make-patients-sicker/>

Traducido por Salud y Fármacos

A pesar del ruido rítmico, tipo martillo, de un ventilador mecánico, Alicia Moreno se había quedado dormida en una silla junto a la cama del hospital de su hijo de 1 año cuando un médico la despertó con malas noticias: el ablandador de heces de uso frecuente que unos meses antes le habían administrado a su hijo, Anderson, estaba contaminado con la bacteria *Burkholderia cepacia*.

De repente, la complicada evolución de Anderson tenía sentido médico. *B. cepacia* era la misma inusual bacteria que se encontraba misteriosamente en el tracto respiratorio del niño, y que lo había sacado temporalmente de la lista de candidatos a un trasplante de corazón. La misma bacteria reapareció después de su trasplante, se combinó con una enfermedad similar a la gripe e infectó sus pulmones. Desde entonces ha estado en un ventilador.

El medicamento contaminado de venta libre, docusato de sodio, que se receta rutinariamente a casi todos los pacientes hospitalizados para evitar el estreñimiento, hizo que Anderson sufriera "lesiones graves y peligrosas que amenazan su vida", afirma una demanda presentada por su familia. Eventualmente, el medicamento fue retirado, pero solo después de que el personal de un hospital de Texas notara un aumento en las infecciones por *B. cepacia*, se inició una investigación de seis meses que desembocó nuevamente en el medicamento contaminado y su planta de fabricación en Florida.

"Algo que se suponía que lo ayudaría lo perjudicó", dijo Alicia Moreno.

Desde el inicio de 2013, las compañías farmacéuticas con sede en EE UU o en el extranjero han retirado del mercado alrededor de 8.000 medicamentos, que representan miles de millones de tabletas, frascos y viales que han ingresado a la cadena de suministro de medicamentos en EE UU y se han colocado en los botiquines de medicamentos de los pacientes, en los armarios de suministros hospitalarios y en los goteos intravenosos, muestra una investigación de Kaiser Health News. Los retiros de mercado representan una fracción de los medicamentos que se envían anualmente. Pero los productos defectuosos contenían de todo, desde bacterias peligrosas o pequeñas partículas de vidrio hasta moho, o demasiado o muy poco ingrediente activo del medicamento.

Durante el mismo período, 65 instalaciones de fabricación de medicamentos retiraron casi 300 productos durante los 12 meses posteriores a haber superado una inspección de la FDA, incluyendo el caso del ablandador de heces, según un análisis de KHN de los avisos de retiro y los registros de inspección de la FDA.

Estos retiros incluyeron más de 39.000 botellas del medicamento contra el VIH Atripla por estar contaminados con "partículas de goma de silicona roja", casi 37.000 tabletas genéricas de Abilify que eran "superpotentes" y casi 12.000 cajas de Aleve genérico

(naproxeno) que en realidad eran ibuprofeno, según los datos de retiros analizados por KHN.

Según los informes de la FDA y los CDC, el medicamento que presuntamente enfermó a Anderson Moreno infectó gravemente a al menos otras 63 personas en 12 estados. El medicamento se fabricó en una planta de PharmaTech en el condado de Broward, Florida. Esa misma planta pasó una inspección de la FDA mientras estaba fabricando productos contaminados con bacterias, según una revisión de KHN de los registros de inspección.

Retiro de medicamentos después de inspecciones de la FDA

Cerca de la mitad de los medicamentos retirados había sido producidos en plantas que la FDA ya había identificadas por violaciones durante su última visita de inspección. Pero casi 700 retiros tuvieron lugar en plantas que había aprobadas después de una inspección. Y casi 3.000 retiros fueron de plantas que no se habían inspeccionado desde 2008 (véase el cuadro adjunto)



PharmaTech no respondió a las solicitudes de comentarios de KHN. Un abogado de la farmacéutica presentó una moción para desestimar la demanda en abril, pero no fue concedida. En los registros judiciales de seguimiento, PharmaTech ha negado las acusaciones en su contra.

Al igual que otros comisionados de la FDA antes que él, Scott Gottlieb ha tildado al programa de supervisión de medicamentos de su agencia como "estándar de oro" por su seguridad y eficacia.

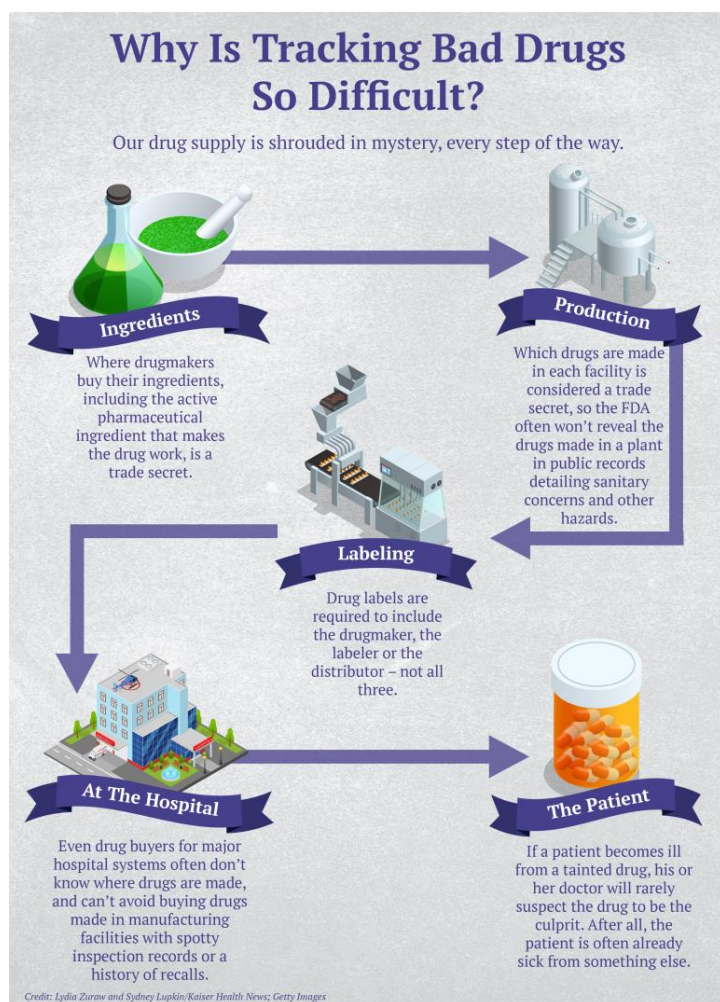
Pero el consultor veterano de la industria John Avellanet, quien ha capacitado a inspectores de la FDA, cuestiona la efectividad de las inspecciones que la FDA hace a las plantas de medicamentos. "Es muy fácil" para los inspectores de la FDA ignorar cosas porque están trabajando con términos normativos confusos.

Es casi imposible determinar con qué frecuencia las personas se enferman o mueren a causa de medicamentos contaminados. Ninguna agencia gubernamental rastrea los casos a menos que estén vinculados a un brote importante entre pacientes hospitalarios. Y cuando surgen enfermedades repentinas y aparentemente aleatorias en lugares dispares también son notoriamente difíciles de relacionar con un medicamento

contaminado. Eso es en parte porque los fabricantes de medicamentos no tienen que divulgar qué productos se fabrican en qué plantas de fabricación, ya que se considera información de propiedad exclusiva.

El resultado: incluso el que compra medicamentos para un hospital importante no puede rastrear de dónde proviene un producto potencialmente peligroso, dijo Erin Fox, quien compra medicamentos para los hospitales de la Universidad de Utah Health.

"La seguridad del paciente debe ser lo primero", dijo, y agregó que el análisis de KHN indica que "la calidad de nuestro medicamento probablemente no es la que creemos", y lo califica de una realidad "aterradora". "Algo debe cambiar si esto sucede con tanta frecuencia y tenemos pacientes que reciben productos contaminados".



La FDA rechazó ser entrevistada para esta historia, pero respondió las preguntas escritas.

"Si bien la FDA preferiría que no se distribuyeran medicamentos que luego se van a retirar, no creemos que un retiro indique el fracaso de los programas de inspección y vigilancia de la FDA", dijo el portavoz de la FDA, Jeremy Kahn, en un correo electrónico. Dijo que los inspectores "pueden no descubrir todos los problemas o prácticas que pueden llegar a provocar un

problema que ocasione un retiro" y que "no todos los retiros son el resultado de una mala práctica de fabricación".

La historia de PharmaTech

"Aleta afortunada, aleta afortunada, aleta afortunada", Alicia Moreno, de 30 años, repetía mientras desenredaba el brazo de su hijo de 3 años debilitado por un accidente cerebrovascular de un suéter y su ventilador portátil en el asiento trasero del automóvil para emprender un viaje de cuatro horas para visitar a los médicos en Ann Arbor, Michigan. En la película de Disney "Buscando a Nemo", el padre de Nemo dice que la aleta más pequeña del joven es su "aleta afortunada".

Mientras su marido conduce, Alicia saca una caja de plástico transparente con jeringas y mira el reloj en el tablero. Anderson necesita alrededor de dos docenas de medicamentos diferentes cada 24 horas, y Alicia se los administra a través de la palomilla que tiene en su barriga a las horas designadas.

No siempre fue así. Anderson parecía estar sano hasta su chequeo de 6 meses en mayo de 2016, dijo su madre. A mitad del examen, los Moreno llevaron a su bebé a un hospital cercano y se enteraron de que tenía una insuficiencia cardíaca y necesitaría un trasplante para sobrevivir. Ahí es donde recibió el ablandador de heces contaminado, alegan sus abogados. El hospital donde Anderson finalmente recibió su trasplante confirmó por correo electrónico que Anderson dio positivo a la misma cepa de B. cepacia involucrada en el brote que se encontró en el medicamento contaminado de PharmaTech.

En julio, según la familia, Anderson comenzó a tener dificultad para respirar y su temperatura subió a 106 grados, por lo que ingresó en cuidados intensivos, donde los médicos y las enfermeras lo cubrieron de hielo y se apresuraron a buscar la causa. Sus pruebas dieron positivo para B. cepacia, una bacteria que se encuentra en el agua no tratada y que por lo general no enferma a las personas sanas. La situación de Anderson en la lista de trasplantes quedó en suspenso y su problema cardíaco empeoró. Lo colocaron en una máquina que transfirió sangre fuera de su cuerpo, la oxigenó y la devolvió nuevamente a su cuerpo.

Anderson finalmente recibió un trasplante de corazón en noviembre de 2016, pero cuatro días después de que los médicos cerraran su pecho, volvió a tener fiebre y sus pulmones empeoraron, por lo que requirió una maquinaria más complicada. Las pruebas dieron positivo para un virus similar a la gripe y a B. cepacia, según el hospital.

"¿De dónde lo sacó?", suplicaban sus padres. En ese momento, nadie lo sabía.

Cómo se deslizan las drogas contaminadas a través de descuidos

Se supone que la FDA inspecciona todas las fábricas, extranjeras y nacionales, que producen medicamentos para el mercado de EE UU, pero una revisión de KHN de miles de documentos de la FDA (registros de inspección, retiros del mercado, cartas de advertencia y juicios) ofrece información sobre las formas en que los medicamentos mal fabricados o contaminados llegan a los consumidores: los inspectores no detectan riesgos graves. Los fabricantes de medicamentos no cumplen con los estándares ni

siquiera cuando la FDA toma medidas para forzar su cumplimiento. Cientos de plantas no han sido inspeccionadas durante años, si es que alguna vez lo han sido.

En julio pasado, por ejemplo, la FDA anunció el primero de muchos retiros voluntarios del medicamento valsartán para la presión arterial, porque algunas tabletas contienen una impureza que causa cáncer y se llama N-nitrosodimetilamina (NDMA). Más tarde encontrarían un carcinógeno similar, N-nitrosodietilamina (NDEA), en las píldoras de valsartán. Durante los dos años anteriores, los investigadores detectaron problemas preocupantes en dos fábricas extranjeras involucradas en la fabricación del medicamento.

Los investigadores de la FDA encontraron óxido, pintura desconchada y equipos deteriorados en una planta gestionada por Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co. en Zhejiang, China. El personal de la planta no estaba testando e investigando correctamente las "anomalías" en sus medicamentos y descartaban resultados de pruebas problemáticas, dijo la FDA en ese momento. Los inspectores también encontraron "partículas metálicas negras" y otros problemas en algunos medicamentos no identificados.

La FDA inspeccionó la planta en julio de 2018, después de recibir quejas por NDMA procedentes de una instalación que estaba más abajo en la cadena de suministro de medicamentos. La FDA puso la instalación en alerta de importación a finales de septiembre y emitió una carta de advertencia en noviembre detallando las deficiencias, incluyendo "Fallos de su unidad de calidad para garantizar que las quejas relacionadas con la calidad se investiguen y resuelvan".

En una instalación de Hetero Labs en India, en 2016, los inspectores de la FDA encontraron residuos de colores y blancos en los componentes, algunas tabletas de fábrica tenían el doble de grosor que otras, y los empleados estaban destruyendo documentos a media noche. La FDA emitió una carta de advertencia a la compañía como resultado de la inspección.

Las plantas que fabrican medicamentos para los consumidores estadounidenses se deben inspeccionar cada pocos años, según un sistema basado en riesgo. Sin embargo, en la última década, la FDA no ha inspeccionado la calidad de los medicamentos de más de 2.500 instalaciones en más de cinco años, según un análisis de KHN. Según el estudio, la FDA no tiene informes de haber inspeccionado de calidad de los medicamentos de más de 1.200 plantas domésticas y cerca de 400 plantas extranjeras en la última década, excluyendo aquellas que fabrican productos para animales. Gottlieb dijo en diciembre que espera eliminar la acumulación de instalaciones de medicamentos no inspeccionadas para fines de septiembre de 2019.

En el mejor de los casos, las inspecciones son una imagen instantánea en el tiempo e implica analizar los procesos en lugar de evaluar los medicamentos en sí mismos, dijo el especialista en calidad de medicamentos Dinesh Thakur, quien ha trabajado para los fabricantes de medicamentos. Las inspecciones pueden llevarse a cabo mientras la instalación está produciendo solo uno de la docena de medicamentos que generalmente fabrica.

"El supuesto implícito ... es que si los procesos [de fabricación] son sólidos, el producto será de buena calidad", dijo Thakur, quien dio la alarma sobre los problemas de control de calidad del fabricante de medicamentos genéricos Ranbaxy, que resultó en una declaración de culpabilidad en 2013 y un acuerdo de US\$500 millones. "Sus datos nos dicen que esto no es cierto".

Muchas de las inspecciones, dijo, están "se gestionan por etapas", por lo que las fábricas superan la prueba el día señalado, pero "cuando los inspectores se van, es una historia completamente diferente".

David Gortler, un exfuncionario médico de la FDA dijo que la mayoría de las inspecciones de plantas de medicamentos implican revisar los registros en papel y confiar en que son reales, en lugar de probar medicamentos al azar.

"Cualquiera puede escribir cualquier cosa en un pedazo de papel", dijo Gortler, quien ahora es consultor en FormerFDA.com. Añadió que los inspectores de la FDA no son amonestados, ni siquiera informados, de que han dado el visto bueno a una planta que poco después emitió un retiro del mercado.

Un golpe de suerte resuelve un misterio

El ablandador de heces contaminado que presuntamente enfermó a Anderson Moreno fue uno de los muchos medicamentos retirados por plantas poco después de que pasaron una inspección de la FDA. La bacteria se detectó solo después de un brote de la enfermedad, y después de una buena investigación médica.

En febrero de 2016, a más de 1.000 millas de distancia de la cama de Anderson en la UCI en Michigan, el personal de la UCI pediátrica del Texas Children's Hospital en Houston diagnosticó tres casos de B. cepacia en una semana, según un artículo de 2017 publicado en Infection Control and Hospital Epidemiology. Era extraño porque no había habido casos el año anterior.

El personal del hospital se embarcó en una investigación que duró meses y en julio habían identificado a 24 víctimas, cuya mediana de edad era inferior a 2 años. Los pacientes tenían la misma cepa de bacterias en su sangre, sus vías respiratorias, su orina o sus heces, según el artículo.

Las muestras coincidieron con las bacterias encontradas en el docusato líquido, el ablandador de heces, escribieron los investigadores.

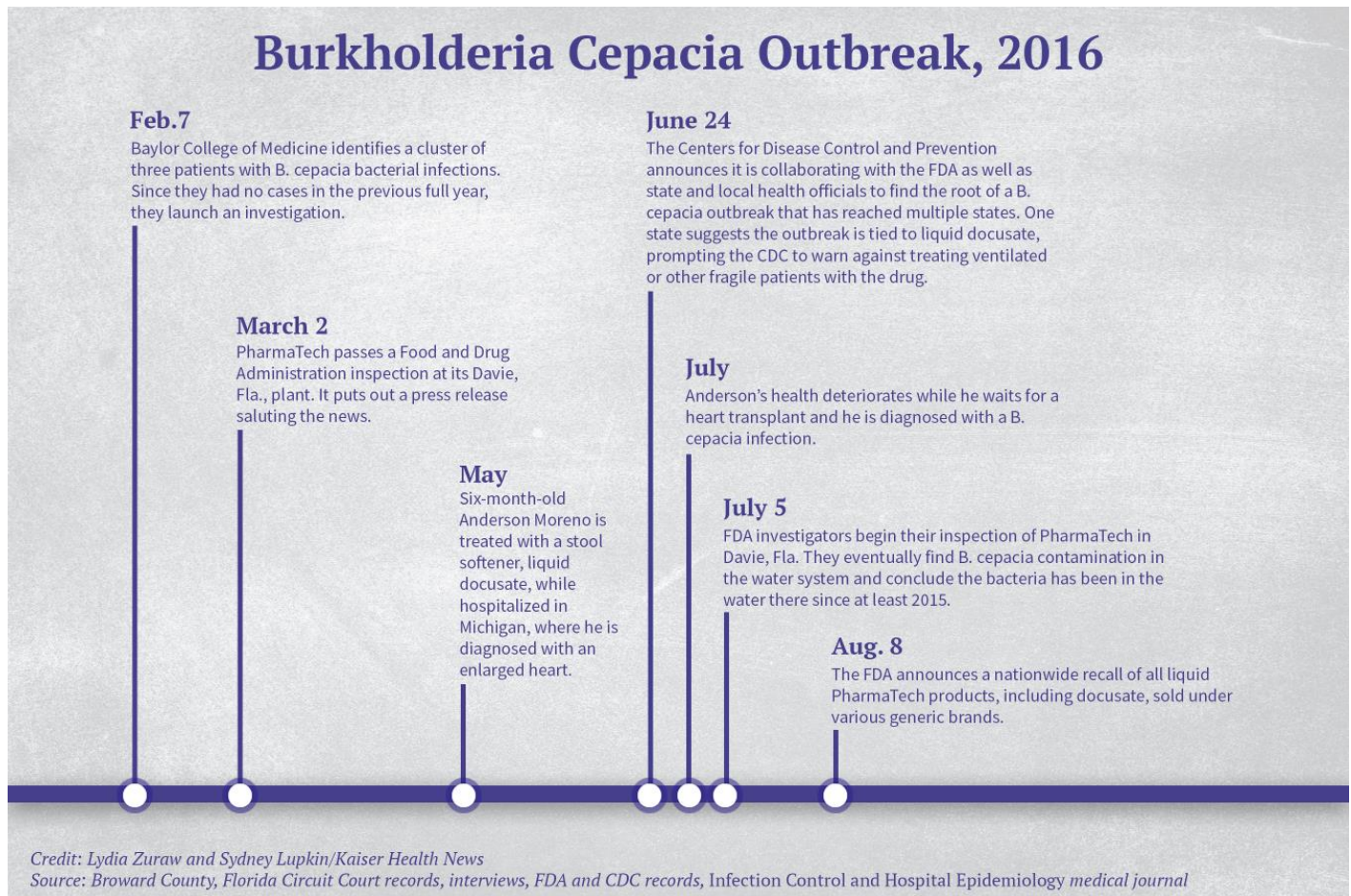
El hospital alertó a los CDC y otros funcionarios de salud pública de sus hallazgos. Los CDC identificarían finalmente 63 infecciones confirmadas y 45 sospechas de infección grave por B. cepacia vinculados a la droga contaminada en 12 estados.

Una inspección de 36 días de la FDA a PharmaTech en Davie, Florida, que finalizó el 9 de agosto de 2016, reveló que la bacteria estaba en el agua utilizada para limpiar equipos y fabricar productos líquidos. Los inspectores de la FDA concluyeron que la bacteria entró en los medicamentos de la instalación en el 2015 y todavía estaba presente en el agua.

Anderson recibió tratamiento con el ablandador de heces en mayo de 2016. Sus padres presentaron una demanda en

septiembre de 2017 en el condado de Broward (Florida), donde se ubica PharmaTech, contra el fabricante de medicamentos y otros en la cadena de suministro de medicamentos, alegando que la droga estaba contaminada y causó graves daños a su hijo.

PharmaTech, que no devolvió las solicitudes de comentarios de KHN, presentó una moción para desestimar el caso, pero sin éxito, y en presentaciones posteriores ha rechazado todos los cargos.



Brote de B cepacia, 2016

Febrero 7, la facultad de medicina de Baylor identifica tres casos de infección bacteriana por *B. cepacia* e inicia una investigación porque el año anterior no habían tenido ningún caso.

Marzo 2, la planta de PharmaTech en Davie, Florida, supera la inspección de la FDA.

Mayo, Anderson, de 6 meses de edad recibe tratamiento con el ablandador de heces, docusato líquido, mientras está hospitalizado en Michigan, donde se le diagnóstica que tiene un corazón agrandado.

Junio 24, los CDC anuncian que están trabajando con la FDA y departamentos locales de salud pública para investigar el brote de *B. cepacia* que está afectando a varios estados. Uno de los estados sugiere que el brote se debe al docusato líquido, y los CDC recomiendan no administrarlo a pacientes en ventilador ni a otros pacientes frágiles.

July, la salud de Anderson se deteriora mientras espera un trasplante de corazón, y recibe el diagnóstico de infección por *B. cepacia*.

Julio 5, los investigadores de la FDA inician la inspección de PharmaTech en Davie, Florida. Eventualmente identifican que el sistema de agua está infectado con *B. cepacia* y concluyen que la infección data de 2015.

Agosto 8, la FDA anuncia la retirada a nivel nacional de todos los productos líquidos de PharmaTech, incluyendo docusato, que se vende bajo varias marcas genéricas.

En Pittsburgh, una niña de 9 meses de edad que había recibido el ablandador de heces murió el 4 de mayo de 2016, según una demanda presentada por su familia en julio de 2017 en el Tribunal de Distrito de EE UU para el Distrito Oeste de Pennsylvania. Su madre se enteró del retiro del medicamento por casualidad y preguntó al hospital si su hija fallecida había recibido el medicamento contaminado, dijo su abogado a KHN. La familia presentó cargos contra PharmaTech y otros en la cadena de suministro de medicamentos en una demanda por homicidio culposo. El tribunal rechazó las mociones de PharmaTech para desestimar el juicio, y el fabricante de medicamentos en una presentación posterior negó toda

responsabilidad. En noviembre de 2017, un abogado que representa a PharmaTech en ese caso de muerte injusta dijo al Sun Sentinel de Orlando (Florida) que se defenderá contra las acusaciones y que no podía hacer más comentarios "debido a la naturaleza del litigio en curso".

Según los registros federales, los inspectores de la FDA tuvieron la oportunidad de detectar la contaminación durante su inspección de marzo de 2016, pero la planta de PharmaTech pasó la inspección sin citaciones. El gerente general de PharmaTech, Ray Figueroa, resaltó los resultados de la inspección en un comunicado de prensa, calificándolos de "un testimonio del

compromiso de PharmaTech para la fabricación de productos de la más alta calidad".

Cómo pueden salir mal las cosas

A lo largo de los años, la FDA ha emitido miles de reprimendas contra las plantas de medicamentos, citando violaciones de seguridad, emitiendo cartas de advertencia y bloqueando las importaciones de ciertas plantas extranjeras. En casos raros, la FDA también puede incautar medicamentos y lo ha hecho 23 veces en la última década. La última incautación de medicamentos fue hace más de dos años, según los registros de la FDA.

En un comunicado enviado por correo electrónico, el comisionado de la FDA, Gottlieb, dijo que la FDA está "adoptando nuevas iniciativas" para identificar los problemas antes de que ocurran y que "no va a ser tímida" al usar sus poderes para mitigar los riesgos.

Pero el sistema puede ser bloqueado o distorsionado, y las capacidades de la FDA para forzar el cumplimiento son limitadas. Por ejemplo, no tiene el poder de obligar a que se retire un medicamento, cuando se llama la atención por problemas de fabricación no impone multas.

Muchos casos salen a la luz solo cuando un informante hace sonar una alarma.

Thakur, el informante de Ranbaxy, dijo que los funcionarios de otros países a veces informan a las plantas sobre las inspecciones "sorpresa" de la FDA. Y los inspectores de la FDA a menudo tienen que confiar en traductores contratados por las compañías farmacéuticas, dijo Avellanet, quien ha sido consultor de inspecciones de plantas de medicamentos durante más de 20 años.

En Nippon Fine Chemical, Japón, los empleados se pararon "hombro con hombro" para impedir la entrada de un funcionario de la FDA en diciembre de 2015, según una carta de cumplimiento enviada a la planta y publicada en línea.

Menos de un año después, en India, presuntamente Vikshara Trading & Investments Ltd. fingió una huelga trabajadores para bloquear la entrada a la planta, según un documento de la FDA que describía las "declaraciones falsas" del fabricante. Cuando finalmente se permitió la entrada de inspectores, mantuvieron apagadas las luces.

"Nuestro investigador tuvo que realizar partes del recorrido en la oscuridad, usando una linterna", se lee en la carta de advertencia de la FDA, y agrega que un polvo no identificado estaba "esparcido" y "apelmazado en el piso" de las áreas de producción y se había detectado en productos farmacéuticos terminados.

Dos ex empleados presentaron una demanda contra Gilead Sciences, alegando que mintió a la FDA sobre el uso de una planta de fabricación de medicamentos en Corea del Sur, cuando en realidad estaba utilizando una instalación no registrada en China. Según la demanda civil presentada en septiembre de 2014 en el Tribunal de Distrito de EE UU para el Distrito Norte de California, el ingrediente producido en Synthetics China y utilizado en los medicamentos contra el VIH, Truvada y Atripla,

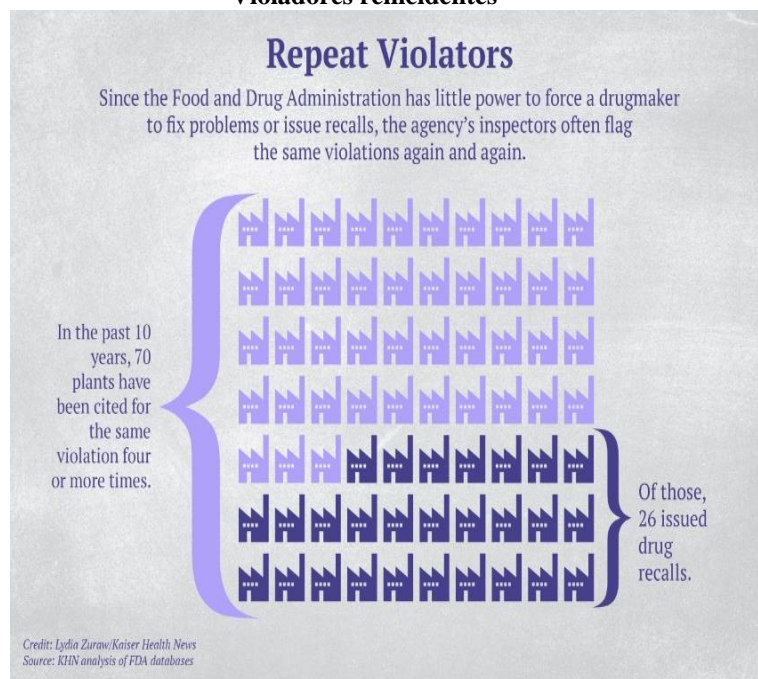
contenía "fragmentos parecidos a vidrio", "partículas negras parecidas al caucho" "partículas similares a plástico", "partículas pequeñas como piedras o guijarros" y "fragmentos de metal".

Los denunciantes alegaron que la planta de Gilead en Alberta, Canadá, tenía la tarea de tamizar contaminantes y ayudar a ocultar dónde se producía el ingrediente.

Dijeron que un lote del ingrediente estaba contaminado con arsénico, cromo y níquel. Otro tenía una bacteria peligrosa llamada *Bacillus cereus*, según los informantes. Aun así, Gilead lanzó el producto y no inició una retirada, alegaron los informantes.

En 2014, años después de que los informantes dejaran de trabajar para Gilead, el fabricante de medicamentos emitió dos retiros voluntarios de medicamentos contra el VIH, con aproximadamente siete meses de diferencia. Ambos recuerdan la contaminación que hemos mencionado con partículas de caucho de silicona roja.

Violadores reincidentes



Durante la última década, 70 plantas han recibido citaciones por la misma violación al menos cuatro veces. 26 de las 70 han retirado productos del mercado

Gilead declinó hacer comentarios. Gilead se ha opuesto a la demanda, alegando que, dado que el gobierno conocía las acusaciones y no las penalizaba negando las aprobaciones o con multas, la demanda no podía avanzar. En 2015, un juez federal desestimó el caso, pero un panel de la Corte de Apelaciones del 9º Distrito revocó esa decisión en 2017. Ahora la Corte Suprema puede escucharla; en abril de 2018 invitó al procurador general a presentar un escrito, "expresando los puntos de vista de EE UU". El Departamento de Justicia presentó un informe en noviembre, diciendo que continuar con la demanda "no es de interés público".

Dado que la FDA tiene poco poder para obligar a un fabricante de medicamentos a solucionar problemas o a retirar productos del mercado, los inspectores de la FDA a menudo señalan las mismas violaciones una y otra vez. Un análisis de KHN encontró que, durante la última década, 70 plantas de medicamentos, la mayoría de ellas domésticas, fueron penalizadas por la misma violación al menos cuatro veces. Y más de un tercio de esas plantas han emitido un retiro en algún momento.

Altaire Pharmaceuticals en Nueva York ha recibido citaciones de inspectores de la FDA cinco veces por "procedimientos inadecuados para productos farmacéuticos estériles". En 2013, retiró 363.746 botellas de gotas genéricas para los ojos que se vendían en CVS, Target y Walmart por problemas de esterilidad, especialmente moho, porque el conservante del producto "puede no ser efectivo" hasta la fecha de caducidad. En general, a Altaire se le dijo que corrigiera 15 violaciones al menos dos veces.

KHN intentó ponerse en contacto con Altaire Pharmaceuticals, pero la compañía no respondió

Comprando a ciegas

Aproximadamente un año después de la retirada inicial de PharmaTech en 2016, la FDA anunció otra retirada de los mismos medicamentos por la misma bacteria: *B. cepacia*. Cuando Erin Fox vio el segundo retiro, pensó que era un error. La alerta decía que se evitaran todos los medicamentos fabricados por PharmaTech bajo varias etiquetas "y posiblemente [los productos de] otras compañías". ¿Qué otras compañías? Fox se preguntó ¿Cómo podrían no saber cuáles?

Los médicos del hospital pidieron a Fox que retirara todos los productos hechos por PharmaTech de los estantes, pero debido a que las leyes de etiquetado son laxas, dijo, no podía estar segura de cuáles eran. Las etiquetas de los medicamentos deben incluir solo al fabricante, al empacador o al distribuidor, no a los tres, por lo que los médicos sugirieron que llamara a PharmaTech y preguntara qué más fabrica y para quién.

"Por supuesto", dijo Fox, "no nos lo dijeron".

Metodología

Para analizar las inspecciones y retiros de plantas que fabrican medicamentos, KHN comenzó con dos bases de datos de retiros de medicamentos de la FDA: una en OpenFDA y otra en el panel de datos de retiros de la FDA. La primera proporcionó detalles sobre los medicamentos, las fechas y las cantidades retiradas del mercado, y la segunda ayudó a identificar la planta que causó el retiro, denominada FEI. Los usamos para crear una base de datos de retiros más completa.

Las FEI sirvieron como puente entre los datos de retiros y los cuadros de datos de inspección. Ambos cuadros contenían fechas y propósitos de la inspección, pero uno enumeraba el puntaje de la inspección y la otra contenía una lista de citaciones. La combinación de las bases de datos de inspección y retiradas nos permitió encontrar la inspección más reciente de cada planta que precedió a una retirada y determinar su puntaje. También nos permitió contar las citaciones repetidas y determinar si las plantas que las recibieron alguna vez iniciaron un retiro.

Para determinar si las plantas no se habían inspeccionado en la última década, comparamos nuestros datos de inspecciones con la base de datos del registro actual de establecimientos de medicamentos

(<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drls/default.cfm>), que contiene todas las plantas operativas registradas. Excluimos las plantas que según la base de datos fabricaban productos para animales y aquellas que no "fabricaban" medicamentos explícitamente. La FDA ha dicho que puede haber una demora en agregar inspecciones a su base de datos una vez se han hecho.

Nuestros datos están actualizados a principios de octubre de 2018. En el análisis incluimos solo las inspecciones categorizadas como inspecciones de "garantía de calidad de los medicamentos".

Así se cuela la alergia a los alimentos en las medicinas

Verónica Palomo

El País, 17 de abril de 2019

https://elpais.com/elpais/2019/04/12/buenavida/1555070330_365245.html

Los medicamentos pueden incluir ingredientes como el gluten, el huevo y la lactosa, pero su presencia no siempre debe estar reflejada en el prospecto o la ficha técnica

Clara tiene 4 años y alergia a las proteínas de la leche de vaca. Por eso lo primero que hicieron sus padres antes de administrarle una ampolla para la anemia fue leer la composición del medicamento. Como no encontraron ninguna mención a la caseína, la culpable de soliviantar el sistema inmunitario de la niña, no dudaron en dárselo, convencidos de estar ayudándola. Pero la reacción anafiláctica, una grave manifestación de las alergias que puede llegar a ser mortal, no tardó en llegar.

Su error fue no leer el prospecto hasta el final: más abajo, y poco destacado, el texto sí recogía la contraindicación. El fármaco contiene proteína de la leche porque, cuando se añade al hierro, mejora la tolerancia digestiva y el sabor del medicamento, además de favorecer su absorción en el organismo. Pero como en el caso de Clara, lo que, en principio, es ventajoso, puede convertirse en una amenaza oculta para los 2 millones de personas alérgicas que hay en España (el 8% de los menores de 14 años lo son), que pueden experimentar una reacción que va desde un molesto picor hasta la anafilaxia.

El problema se hizo evidente para el profesor de la Universidad de Harvard Giovanni Traverso después de recetar omeprazol a un paciente alérgico al gluten. El gastroenterólogo observó que el enfermo comenzó a sentirse mal y, después de mucho indagar, cayó en la cuenta de que el problema estaba originado por uno de los ingredientes de la medicina, que tiene compuestos derivados del trigo. La alergia era a los alimentos, no al medicamento; de hecho, el principio activo no era el problema.

Traverso analizó los ingredientes que podían estar causando daño a muchos otros pacientes, un trabajo que creció gracias a la colaboración de los especialistas del Hospital Brigham and Women's de Boston y el Instituto Tecnológico de Massachusetts. El estudio que recoge los resultados de sus pesquisas, que ha visto la luz recientemente en la revista *Science Translational*

Medicine, parte de la base de que, en algunas medicinas, los ingredientes inactivos suman el 99% de la composición total. Solo en los 42.052 medicamentos por vía oral analizados en el trabajo hay 354.597 ingredientes inactivos, y 38 de esos ingredientes podrían generar algún tipo de reacción adversa. Identificarlos en casa puede ser un problema de primer orden para quienes tienen alguna alergia alimentaria.

Alérgenos polizontes: cuando su presencia no está declarada

Las sustancias que desencadenan la alergia pueden estar presentes en las dos partes que componen los medicamentos: el principio activo y los excipientes. El principio activo es la composición del fármaco que cumple su función principal, la parte que cura. Los excipientes son sustancias inactivas, sin efecto terapéutico, que generalmente se usan para dar forma, color y consistencia a los productos, que los convierten en jarabes, sobres, pastillas, inyectables, colirios... Es el vehículo en el que va el principio activo, que ayuda o facilita la administración del mismo, ya que mejora el sabor y le hace de protector a su paso por el organismo (por vía oral, evita que sea destruido o dañado por los ácidos de la mucosa gástrica).

El problema para los consumidores es que, mientras es obligatorio que los fabricantes declaren la composición completa del principio activo en los prospectos y en la ficha técnica de los medicamentos, no existe la misma obligación para los excipientes (y son muchas las sustancias potencialmente alérgicas que forman o pueden formar parte de ellos, como las proteínas lácteas, la lactosa, las proteínas del huevo, el cacahuete...). Los productores solo deben incluir los alérgenos - una palabra cada vez más común- que figuran en un listado de declaración obligatoria.

La jefa del servicio de Alergología del Hospital Universitario de Getafe, Beatriz Rodríguez, confirma que no todos los excipientes son de declaración obligatoria, pero puntualiza que hay excepciones. "En el caso de medicamentos inyectables, oftálmicos y tópicos, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios establece que se deben declarar todos los excipientes (no solo los de declaración obligatoria). Para el resto de los fármacos, los excipientes de declaración obligatoria se van actualizando conforme a los avances científicos y técnicos, y de acuerdo con lo que se establezca en la Unión Europea", asegura la especialista.

La normativa europea no recoge algunos alérgenos alimentarios como, por ejemplo, las proteínas del huevo, lo que significa un riesgo para personas que son alérgicas a este alimento. "Además, formando parte de los excipientes existen aromas que solo a veces van especificados, pero no de una forma clara, como aroma de caramelo o de chicle, de los cuales no se detalla la composición, así como saborizantes que tampoco se especifican. Es cierto que algunos laboratorios están comenzando a facilitar esa información de forma más concisa y clara en el prospecto del medicamento y en la ficha técnica, pero aún son pocos", denuncian desde la Asociación Española de Personas con Alergia a Alimentos y Látex.

Es un problema que ya denunció el comité de Alergias a los medicamentos de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica, en 2010, cuando identificó aquellos medicamentos que podían ser más peligrosos para las personas

alérgicas en un documento elaborado en colaboración con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Cuando los alérgenos viajan en una vacuna

Respecto a los alimentos, encontramos huevo en las vacunas de la triple vírica, la gripe, la fiebre amarilla y en otros fármacos como preparados férricos y propofol -un anestésico intravenoso-. La soja también está presente en algunos fármacos como el propofol y se han descrito reacciones por metabisulfito, colorantes, polietilenglicol y el disolvente propilenglicol en distintos medicamentos", enumera la alergóloga.

En el caso concreto de la vacuna triple vírica, que se cultiva en embriones de pollo, la especialista aclara que "se ha comprobado su tolerancia en niños alérgicos al huevo, ya que no contiene cantidades del alimento capaces de producir una reacción en los alérgicos". Pero no ocurre lo mismo con la vacuna de la gripe, que contiene ovoalbúmina en cantidades que pueden variar de lote a lote, y de año en año. Por eso la doctora aclara que es bueno administrarla en el centro habitual al que acuden los pacientes alérgicos a huevo, aunque la anafilaxia no figure en su historia clínica.

"En los niños con historia de anafilaxia por huevo se contraindica su administración y, en caso de que fuera indispensable suministrar la vacuna, tienen que acudir al servicio de Alergología para que los especialistas hagan una valoración y consideren la administración de la vacuna de una forma controlada. Igual ocurriría con la vacuna de la fiebre amarilla, que puede contener ovoalbúmina, por lo que los alérgicos al huevo que necesiten ponérsela deben ser valorados por un alergólogo antes de hacerlo", apunta la especialista.

El principio activo no se libra del problema

Es cierto que, a diferencia de los excipientes, la legislación obliga a los laboratorios a declarar toda la composición del principio activo en el prospecto o la ficha técnica del fármaco. Pero en el principio activo también se cuelan alérgenos, a veces residuos o impurezas que se han quedado en el medicamento como resultado de la fabricación, y que no están considerados parte de su composición, por lo que no aparecerán detallados de ninguna manera. Otro problema es que la normativa es un tanto tibia; exige a los fabricantes declarar obligatoriamente toda la composición del principio activo, pero no especifica cómo y dónde. Es decir, que, como les ocurrió a los padres de Clara, la información puede pasar desapercibida si los alérgenos están vagamente indicados al final del prospecto.

Un estudio de la Organización de Consumidores y Usuarios del año pasado denunció el caso de la lisozima, que se obtiene mediante una síntesis o extracción de la clara del huevo y que se usa como agente bactericida. El prospecto del fabricante que la comercializaba no mencionaba la posibilidad de una reacción en personas con alergia al huevo, ni tampoco se informaba de que el fármaco provenía de la clara de huevo.

Situaciones como esta plantean varios interrogantes, como ¿hasta qué punto la dispersión en la normativa es peligrosa para los alérgicos? ¿La reacción al alérgeno es más fuerte al tratarse de un medicamento? "No existe un alérgeno que sea más peligroso que otro, depende del tipo de síntomas que tenga cada paciente. La reacción va a ser más o menos fuerte en función de la cantidad

del alérgeno que contiene el medicamento y la clínica que presente el paciente al exponerse a él en condiciones normales", explica Rodríguez.

No todos los medicamentos que contienen alérgenos alimentarios en su composición cumplen con la garantía que marca la legislación de "tener perfectamente establecida su composición cuantitativa y cualitativa". Por eso, y mientras se espera una mejora en la normativa y que en próximas revisiones se añada más información, es importante leer muy bien el prospecto de los medicamentos. También es útil comentar siempre al médico el historial de alergia, ya que existen alternativas terapéuticas y el especialista puede recomendar cuál es la más adecuada a cada persona.

Qué alérgenos deben indicarse y cuáles no

La lista de excipientes que los fabricantes deben declarar obligatoriamente y los que no están obligados a hacerlo es muy limitada, y va cambiando según las consideraciones de la Agencia del Medicamento Europea (normalmente va en concordancia con el tipo de ingredientes que más se usan en la elaboración de los medicamentos). Según la última actualización publicada por el Ministerio de Sanidad, de 2018, estos son los alérgenos que deben incluir y los que no tienen por qué mencionarse en el prospecto y ficha técnica son:

Están incluidos los azúcares, como la glucosa, fructosa, galactosa y lactosa (no las proteínas lácteas), el gluten, algunos aceites, como el de cacahuete, de soja y de sésamo; el almidón de arroz, maíz y patata, así como sus derivados; el almidón de trigo, avena, cebada, centeno, triticale y sus derivados, que contienen gluten.

No están incluidos las proteínas lácteas, de huevo y otros derivados, el pescado y derivados, el marisco, los frutos de cáscara, la soja, los altramuces, el apio y derivados, la mostaza y derivados.

Nota de Salud y Fármacos. Como media, cada píldora o cápsula puede tener más de 8 productos inactivos. Algunos tienen hasta 38. Además de alergias, los azúcares que son difíciles de digerir (oligosacáridos fermentables, monosacáridos, disacáridos y polioles) pueden empeorar los síntomas de colon irritable.

Los investigadores también encontraron que aproximadamente el 45% de los medicamentos contienen lactosa, el 33% algún colorante, y el 55% al menos un azúcar difícil de digerir que puede provocar gas, dolor abdominal, diarrea y estreñimiento. En la mayoría de los casos, las cantidades son demasiado pequeñas para provocar una reacción, pero podría manifestarse cuando el paciente toma varios medicamentos.

Las guías de la FDA para etiquetar productos que contienen gluten se encuentran disponibles en este enlace <https://www.fda.gov/drugs/resourcesforyou/consumers/buyingusingmedicinesafely/ensuringsafeuseofmedicine/ucm410373.htm>. Además, en EE UU hay una base electrónica de datos que permite hacer búsquedas de los medicamentos comercializados y ver todos los ingredientes. La dirección de esta página es <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/>

Interrogantes en torno a sobrevida sin metástasis en cáncer de próstata (*Questions about metastasis-free survival in prostate cancer*)

Nick Mulcahy

Medscape, 8 de enero de 2019

<https://www.medscape.com/viewarticle/907377>

Traducido por Medscape Español

El año pasado se utilizó por primera vez un nuevo criterio en el proceso regulatorio para el cáncer de próstata. La FDA utilizó el criterio de valoración de sobrevida libre de metástasis para aprobar un nuevo antiandrógeno, apalutamida (Erleada, Janssen) y para ampliar la aprobación de enzalutamida (Xtandi, Astellas/Pfizer), de manera que se pudieran utilizar en pacientes con cáncer de próstata no metastásico resistente a castración.

Ahora, los oncólogos reexaminan la sobrevida libre de metástasis, que es un nuevo indicador indirecto, y plantean inquietudes en torno a su "relevancia y aplicabilidad" en un ensayo recientemente publicado en *Journal of Clinical Oncology* [1].

El Dr. Ravi Parikh, de la University of Pennsylvania, en Filadelfia, y el Dr. Vinay Prasad, de la Oregon Health and Science University, en Oregon, EE UU, recuerdan a los lectores que el objetivo final de cualquier indicador indirecto es "acelerar el proceso de llevar al mercado fármacos eficaces, no de justificar aprobaciones de fármacos con eficacia cuestionable a largo plazo".

Al mismo tiempo, los ensayistas reconocen que la sobrevida libre de metástasis tiene "el mérito de plausibilidad biológica" y notablemente, en el pasado una "asociación demostrada con la sobrevida global" en el cáncer de próstata circunscrito, sobre todo el de alto riesgo.

También dicen que el uso de la sobrevida libre de metástasis en las aprobaciones de apalutamida y enzalutamida para el cáncer de próstata no metastásico resistente a castración fue "bien evaluado".

Sin embargo, los dos comentaristas también aducen que este contexto está experimentando un enorme cambio y que los estudios fundamentales de apalutamida y enzalutamida que dieron lugar a estas nuevas aprobaciones aún no han demostrado una mejora en la sobrevida.

"Actualmente no estamos seguros de que prevenir una metástasis se traduce en mejor sobrevida o calidad de vida. Esperamos que lo haga, ya que representaría un paso importante en el tratamiento del cáncer de próstata", comentó a *Medscape Noticias Médicas* el Dr. Parikh.

Un experto en cáncer de próstata señaló que el ensayo no da suficiente crédito a la importancia del indicador y a los nuevos fármacos. El Dr. Christopher Sweeney, médico oncólogo del Dana Farber Cancer Institute, en Massachusetts, EE UU, considera que el nuevo criterio de valoración de sobrevida libre de metástasis es clínicamente significativo.

Demostrar una mejor sobrevida global en pacientes con cáncer de próstata no metastásico resistente a castración requiere un seguimiento a largo plazo, puntualizó. En los estudios SPARTAN (apalutamida) y PROSPER (enzalutamida) hubo una tendencia a favor de una mejor sobrevida global. Asimismo, en los dos estudios se observó un retraso en el inicio del dolor y ninguna disminución en la calidad de vida, añadió el Dr. Sweeney.

"Estos fármacos no fueron aprobados solo por el retraso en el evento radiográfico". La FDA también exigió un perfil de riesgo-beneficio favorable, puntualizó el Dr. Sweeney a Medscape Noticias Médicas.

Como médico que trata a pacientes con cáncer de próstata, el Dr. Sweeney considera que el retraso de la progresión radiográfica de eventos metastásicos es impresionante, pero no en forma abrumadora: "Le daría una B. No es como la sobrevida global notablemente mejorada".

Estos resultados en la sobrevida libre de metástasis en el cáncer de próstata no metastásico resistente a castración no cumplen las expectativas establecidas para los resultados de estudios previos, en el contexto del cáncer de próstata metastásico resistente a castración, los estudios CHAARTED o STAMPEDE, en los que el beneficio con respecto a la sobrevida en pacientes con metástasis es "claro".

"Esta es una tendencia en la dirección correcta, no lo es todo", comentó en torno a la mejora en la sobrevida libre de metástasis.

El Dr. Sweeney proporcionó ejemplos de pacientes elegibles y no elegibles para los nuevos antiandrógenos. "Un hombre de 85 años con un antígeno prostático específico de incremento lento probablemente nunca necesitará estos fármacos. Sin embargo, un hombre de 55 años con un antígeno prostático específico creciente, sin duda habrá de considerarlo. Depende de los pacientes que se atiendan y del cuadro clínico global", destacó el Dr. Sweeney.

Tecnología cambiante

En el nuevo análisis, los Dres. Parikh y Prasad puntualizan que el hecho de que un paciente tenga o no enfermedad metastásica y, por tanto, se pueda evaluar su sobrevida libre de metástasis, depende de la tecnología disponible.

"La sobrevida libre de metástasis puede volverse obsoleta en la era de las imágenes nucleares avanzadas", escriben los ensayistas. Nuevas tecnologías potentes como las imágenes nucleares basadas en antígeno de membrana específico para la próstata y basadas en fluoruro de sodio detectan "metástasis más asintomáticas (y posiblemente triviales desde el punto de vista clínico) en una etapa más temprana en el curso de la enfermedad, lo que modifica el desenlace de sobrevida libre de metástasis".

Otros especialistas en cáncer genitourinario, incluso urólogos, también han señalado esta inquietud en torno a la detección cambiante de la enfermedad.

El año pasado, en el Genitourinary Cancer Symposium, el Dr. Monty Pal, del City of Hope Comprehensive Cancer Center, en

California, aseguró que la población con cáncer de próstata no metastásico resistente a castración podría estar "disminuyendo".

Las normas de imágenes actuales de tomografía computarizada y gammagrafía ósea habitual, que por ejemplo, se utilizaron en el estudio SPARTAN, detectan la diseminación de la enfermedad en una etapa más avanzada, lo que permite un mayor volumen de cáncer de próstata no metastásico resistente a castración, observó el Dr. Pal. Las imágenes más nuevas están mejor sincronizadas con el incremento rápido del antígeno prostático específico, detectando potencialmente enfermedad metastásica junto con pruebas sanguíneas.

Los ensayistas también señalan que "la sobrevida libre de metástasis ignora otras variables importantes para el pronóstico, como el sitio de las metástasis". Citan otra investigación que indica que no todas las metástasis son iguales: "Para 17% de pacientes con cáncer de próstata metastásico que presentan metástasis viscerales, la sobrevida global mediana es aproximadamente 40% más baja que para aquellos con metástasis exclusivamente óseas"[2].

En su estudio fundamental de fase III, la enzalutamida "al parecer no previno las metástasis viscerales" en el cáncer de próstata no metastásico resistente a castración, escriben los Dres. Parikh y Prasad. "No está claro" si otras variables indirectas, como el tiempo de duplicación del antígeno prostático específico o el sitio de metástasis, pudieran ser "criterios más potentes" de la sobrevida global que la aparición de la primera metástasis, destacan.

Los ensayistas añaden que otra inquietud clínica es que la apalutamida y la enzalutamida fueron aprobadas para uso en el cáncer de próstata no metastásico resistente a castración, "sin conocimiento de los riesgos a largo plazo para la salud ósea y sexual".

Sin embargo, el Dr. Sweeney comentó que esta es una preocupación en gran parte equivocada.

Pacientes elegibles para la apalutamida y enzalutamida han tenido progresión bioquímica después del tratamiento definitivo y han estado recibiendo hormonas y castración por mucho tiempo. "La sexualidad de un paciente no se modifica una vez que comienza con estos nuevos fármacos", puntualizó el Dr. Sweeney.

"Ya no existe, a consecuencia de la castración", dijo, refiriéndose al impulso sexual de estos pacientes.

Por lo que respecta a la salud ósea, "lo importante para estos hombres son las fracturas relacionadas con cáncer, que se deben prevenir", indicó el Dr. Sweeney.

Retrasar la aparición de cáncer "supera" el potencial de fracturas osteoporóticas. Cualquier osteoporosis, si existe, ya está bien establecida por las hormonas previas.

"No creo que estos fármacos conlleven un gran riesgo de eventos osteoporóticos como abiraterona, por ejemplo", dados los diferentes mecanismos de acción, indicó el especialista.

A los Dres. Priyah y Prasad también les preocupa el potencial de mayor gasto innecesario en fármacos si se sobreutiliza la apalutamida y la enzalutamida en hombres con cáncer de próstata.

Por lo que respecta a la evaluación del costo, el Dr. Sweeney consideró que las evaluaciones de tecnología sanitaria son necesarias, pues proporcionan una perspectiva más amplia sobre el costo total. "¿Cuánto se ahorra por no tener un evento óseo sintomático debido a que lo retrasamos, o cuánto se ahorra si no se necesita radioterapia por ostealgia, o no se requiere o se retrasa la quimioterapia?", preguntó.

El costo para la sociedad "no es solo el costo de los fármacos", argumentó.

Conflictos de interés: El Dr. Parikh tiene vínculos económicos con Merck y el Dr. Prasad es colaborador remunerado de Medscape. El Dr. Sweeney tiene vínculos económicos con los laboratorios productores de apalutamida (Janssen) y enzalutamida (Astellas/Pfizer), al igual que con múltiples compañías farmacéuticas.

Referencias

1. Parikh RB, Prasad V. Metastasis-Free Survival in Prostate Cancer: Faster Drug Approvals, Better Drugs? *J Clin Oncol*. 11 Dic 2018;JCO1801092. doi: 10.1200/JCO.18.01092. PMID: 30532985.
2. Gandaglia G, Karakiewicz PI, Briganti A, Passoni NM, y cols. Impact of the Site of Metastases on Survival in Patients with Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol*. Ago 2015;68(2):325-34. doi: 10.1016/j.eururo.2014.07.020. PMID: 25108577.