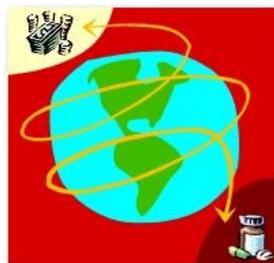


# **Boletín Fármacos: *Farmacovigilancia***

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

Publicado por  
*Salud y Fármacos*



**Volumen 23, número 2, mayo 2020**



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

### **Editores**

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

### **Asesores en Farmacología**

Rogelio A. Fernández Argüelles, México  
Mariano Madurga, España

### **Asesor de Farmacia**

Emilio Pol Yanguas

### **Asesor en Prescripción y Utilización**

Juan Gervás, España

### **Corresponsales**

Rafaela Sierra, Centro América  
Steven Orozco Arcila, Colombia

### **Webmaster**

People Walking

### **Equipo de Traductores**

Núria Homedes, EE UU  
Enrique Muñoz Soler, España  
Antonio Ugalde, EE.UU.  
María Cristina Latorre, Colombia

### **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 Gelncliff Dr Austin Tx 78704, EE.UU. Teléfono: (202) 9999079

## Índice

## Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2020; 23 (2)

<b>Investigaciones</b>	
Riesgo de arritmia ventricular debido al tratamiento con hidroxiclороquina-azitromicina para COVID-19 Simpson TF, Kovacs RJ, Stecker EC	1
En medio de la pandemia por SARS-cov-2, se requiere prudencia con fármacos de consumo frecuente que incrementan el riesgo de neumonía Joan-Ramon Laporte, David Healy	4
Síndrome del túnel carpiano: a veces inducido por fármacos Revue Prescrire 2019; 39(426): 264-267	9
Fenspirida: efectos adversos graves que tardaron mucho tiempo en tenerse en cuenta Rev Prescrire 2019; 39 (427): 349-351	12
Asociaciones entre la prescripción de macrólidos durante el embarazo y eventos adversos niños en el Reino Unido: estudio de cohorte poblacional BMJ 2020;368:m331	14
Un estudio refuerza la evidencia de que la terapia hormonal menopáusica se asocia con el cáncer de seno Worst Pills Best Pills Newsletter, marzo 2020	15
Public Citizen insta a la FDA a prohibir los medicamentos para prevenir el parto prematuro Worst Pills Best Pills Newsletter, marzo de 2020	17
Fluoroquinolonas: restringir cada vez más su utilización Revue Prescrire 2019; 427:343-344	19
La FDA aprueba el inhalador Primatene Mist para el asma, a pesar de las preocupaciones Worst Pills Best Pills Newsletter, febrero 2020	20
Ginkgo biloba: crisis comiciales Rev Prescrire 2019; 39 (425): 191-192	22
Interacciones medicamentosas importantes con verapamilo, un bloqueador de los canales de calcio Worst Pills Best Pills Newsletter, marzo 2020	23
El antiarrítmico amiodarona y sus efectos adversos Worst Pills Best Pills Newsletter, febrero de 2020	25
Interacciones graves con los inmunosupresores y el metotrexato, un anticancerígeno Worst Pills Best Pills Newsletter, enero de 2020	27
Fluoroquinolonas orales y riesgo de fibromialgia Saeed Ganjizadeh-Zavareh, Mohit Sodhi, Tori Spangehl, Bruce Carleton, Mahyar Etminan	28
<b>Solicitudes y Retiros del Mercado</b>	
Lorcaserina. La FDA solicita la retirada del mercado de Belviq, Belviq XR (lorcaserin) para bajar de peso. El riesgo potencial de cáncer supera sus beneficios	31
Difenhidramina. Adiós, difenhidramina. Es hora de retirar el antiguo antihistamínico	31
<b>Solicitudes y Cambios al Etiquetado/Ficha Técnica</b>	
Antirretrovirales de acción directa (AAD) Resumen de Seguridad	32
Alemtuzumab (Lemtrada): Restricciones actualizadas y más requisitos de monitoreo tras una revisión de reacciones cardiovasculares e inmunitarias graves	33
Clozapina. La FDA refuerza la advertencia de que estreñimiento causado por la clozapina (Clozaril), para la esquizofrenia, si no se trata puede provocar graves problemas intestinales	34
Gabapentina y Pregabalina. La FDA advierte sobre problemas respiratorios graves con el uso de medicamentos para las convulsiones y las neuralgias: Gabapentina y Pregabalina	35
Montelukast. La FDA exige una advertencia de recuadro para el montelukast (Singulair) por efectos secundarios graves para la salud mental; advierte restringir el uso a la rinitis alérgica	36
Tramadol. Public Citizen quiere restricciones más estrictas para el opioide tramadol	37
<b>Reacciones Adversas e Interacciones</b>	
1.315 Interacciones Farmacológicas	37
Farmacogenética: la FDA publica un cuadro de interacciones gen-fármaco	38
Años más tarde, los datos sin procesar de los ensayos clínicos nos indican el alcance de los riesgos cardíacos de Avandia	38
Metotrexato. Estudio investiga las tasas de eventos adversos de un medicamento de uso frecuente en la artritis reumatoide	40
El rituximab ¿es seguro a largo plazo? Resultados de una investigación reciente	40
Sales de Cesio. Alerta de salud pública sobre suplementos dietéticos que contienen sales de cesio	41

---

<b>Precauciones</b>	
Antibióticos en la infancia se asocian a enfermedad alérgica posterior	42
El riesgo de angioedema relacionado con medicamentos para la presión arterial podría deberse a mutaciones	42
Determinar si los medicamentos antipalúdicos se asocian a efectos persistentes en la salud requiere estudios más rigurosos	43
<hr/>	
<b>Otros Temas de Farmacovigilancia</b>	
Los medicamentos ¿funcionan de forma diferente en hombres y mujeres?	45

---

## Investigaciones

### Riesgo de arritmia ventricular debido al tratamiento con hidroxicloroquina-azitromicina para COVID-19 (*Ventricular Arrhythmia risk due to hydroxychloroquine-azithromycin treatment for COVID-19*)

Simpson TF, Kovacs RJ, Stecker EC

*Cardiology Magazine*, 29 de marzo de 2020

<https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/27/14/00/ventricular-arrhythmia-risk-due-to-hydroxychloroquine-azithromycin-treatment-for-covid-19>

Traducido por Salud y Fármacos

#### Puntos clave

A continuación, se describen las consideraciones de seguridad para el uso hospitalario y ambulatorio de la hidroxicloroquina y la cloroquina.

- La terapia con hidroxicloroquina o cloroquina debe reservarse para los ensayos clínicos o registros, hasta que haya suficiente evidencia que permita recomendar su uso en la práctica clínica.
- El uso de hidroxicloroquina o cloroquina fuera de un ensayo clínico solo puede hacerse bajo la indicación de un experto en infectología o en COVID-19, y con el apoyo del servicio de cardiología para el monitoreo del espacio QT.
- Hay otras guías de expertos que incluyen consideraciones detalladas y generales para el monitoreo de la arritmia ([https://mayoclinicproceedings.org/pb/assets/raw/HealthAdvance/journals/jmcp/jmcp\\_covid19.pdf](https://mayoclinicproceedings.org/pb/assets/raw/HealthAdvance/journals/jmcp/jmcp_covid19.pdf)).
- La intensidad de la vigilancia de la arritmia y el espacio QT se debe determinar en el contexto del beneficio potencial y la seguridad de los medicamentos, la disponibilidad de recursos y las consideraciones de la cuarentena.
- Durante la pandemia, los protocolos aprobados por el Comité de Ética en Investigación (CEI) deben guiar el uso de la hidroxicloroquina o cloroquina en la investigación; en este enlace se resumen algunas sugerencias para los investigadores <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/27/14/00/ventricular-arrhythmia-risk-due-to-hydroxychloroquine-azithromycin-treatment-for-covid-19/new-folder/suggested-protocol-elements-for-clinical-research-monitoring>.

La investigación clínica preliminar e in vitro sugiere que la hidroxicloroquina sola y en combinación con azitromicina podría ser un tratamiento efectivo para COVID-19.

Un pequeño estudio en Francia, no aleatorio, que inscribió a 26 pacientes tratados y 16 controles mostró que la hidroxicloroquina sola o en combinación con azitromicina acortó el tiempo de resolución de la eliminación viral de COVID-19 [1].

En base a este estudio, en muchos países, los médicos han comenzado a usar estos medicamentos en la práctica clínica, y se están iniciando múltiples ensayos clínicos aleatorios. Sin embargo, la cloroquina, la hidroxicloroquina y la azitromicina prolongan el intervalo QT, lo que genera preocupación sobre el riesgo de muerte arrítmica por el uso individual o concurrente de estos medicamentos.

Tanto las preocupaciones con respecto al riesgo de mortalidad, como la intensidad del monitoreo del espacio QT y de la arritmia deben considerarse en el contexto de varios factores mitigantes:

1. La duración del uso de estos medicamentos para la infección por COVID-19 es corta (5 a 10 días para la enfermedad aguda).
2. Si bien el uso de medicamentos que prolongan el intervalo QT se ha asociado con un mayor riesgo de muerte, para algunos pacientes este riesgo puede ser menor que el beneficio potencial del tratamiento con COVID-19.
3. Acelerar la eliminación viral de COVID-19 acarrea beneficios potenciales para la salud de la población.

Recomendamos encarecidamente la inscripción de pacientes en protocolos de investigación clínica, siempre que estén disponibles. Todo uso clínico que ocurra fuera de un entorno de investigación debe asegurar que los beneficios que se anticipan contrarrestan los riesgos.

Hoy, hay cierta esperanza en obtener beneficios de la hidroxicloroquina, pero hay poca evidencia. Es probable que eso cambie rápidamente, ya que hay muchos estudios clínicos en curso.

#### Arritmogenicidad de la hidroxicloroquina y la azitromicina

La prolongación del espacio QT inducida por fármacos se ha utilizado durante mucho tiempo como indicador indirecto del mayor riesgo de torsades de pointes (TdP) asociado a fármacos, una taquicardia ventricular polimórfica potencialmente letal. Sin embargo, la relación entre la prolongación del intervalo QT y el riesgo de TdP es imperfecta y compleja. El riesgo de TdP no es una función lineal de la duración del espacio QT ni de la magnitud del cambio; algunos medicamentos que prolongan el QTc no se asocian con un aumento de la muerte arrítmica [2,3].

Aunque solo una pequeña proporción de pacientes con prolongación de QTc sufre TdP, la prolongación de QT asociada al fármaco se asocia con una mayor mortalidad arrítmica y no arrítmica y, por lo tanto, sigue siendo una medida importante de la seguridad del fármaco [4,5].

La cloroquina, y su derivado más contemporáneo, la hidroxicloroquina, se han utilizado en la clínica durante más de medio siglo como terapias eficaces para el tratamiento de algunas malaria, lupus y artritis reumatoide. Los datos muestran que ambos agentes inhiben la iKr y prolongan levemente el QT.

A pesar de estos hallazgos, en el mundo se han utilizado varios cientos de millones de ciclos de cloroquina, lo que lo convierte en uno de los medicamentos más utilizados en la historia, sin que la OMS haya recibido informes de muertes por arritmia [4].

No obstante, como en la mayoría de los países no hay un sistema activo de vigilancia de la seguridad de los medicamentos, la validez de estas observaciones es limitada.

No hay evidencia farmacodinámica de que la azitromicina, un antibiótico macrólido de uso frecuente, sea un inhibidor fuerte de iKr. Los estudios epidemiológicos han estimado un exceso de 47 muertes cardiovasculares, presumiblemente por arritmia por cada millón de tratamientos completos, aunque estudios recientes sugieren que esto puede ser una sobreestimación [6, 7].

Hay pocos datos para evaluar la seguridad de la terapia de combinación, sin embargo, los estudios in vivo no han mostrado efectos arrítmicos sinérgicos de la azitromicina con o sin cloroquina [8].

Se sabe que varios factores contribuyen a aumentar el riesgo de TdP inducida por fármacos, como ser del sexo femenino, la enfermedad cardíaca estructural, los síndromes congénitos de QT largo, los trastornos electrolíticos, la insuficiencia hepática / renal y el consumo concomitante de medicamentos que prolongan la QT [6].

Se puede maximizar la seguridad de los medicamentos que prolongan el intervalo QT a través de una vigilancia estrecha y optimizando estos factores. Tisdale et al. han elaborado y validado un puntaje de riesgo para la predicción de la prolongación del intervalo QT asociado a fármacos en pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados cardíacos (Cuadro 1) [9]

**Cuadro 1. Puntuación de riesgo para la prolongación de QTc asociada a fármacos [9]**

Factores de riesgo	Puntos
Edad $\geq 68$ y	1
Sexo femenino	1
Diurético de asa	1
Potasio sérico $\leq 3.5$ mEq/L	2
QTs al ingreso $\geq 450$ ms	2
Infarto agudo de miocardio	2
2 o más medicamentos que prolongan el espacio QTc	3
sepsis	3
Insuficiencia cardíaca	3
Un medicamento que prolonga el espacio QTc	3
<b>Puntuación máxima de riesgo</b>	<b>21</b>

Una puntuación de Tisdale de  $\leq 6$  predice un riesgo bajo, de 7-10 un riesgo medio y  $\geq 11$  un riesgo alto de prolongación del intervalo QT asociado al fármaco.

#### Sugerencias de monitoreo en pacientes hospitalizados

Es probable que los pacientes ingresados con COVID-19 tengan un QTc basal más largo y podrían tener mayor riesgo de arritmia como resultado de las secuelas metabólicas y fisiológicas de su enfermedad, y una carga típicamente mayor de enfermedad comórbida.

Sin embargo, dada la gravedad de la enfermedad, los pacientes hospitalizados y en estado crítico también pueden obtener un mayor beneficio de las terapias potencialmente efectivas.

**Cuadro 2. Fórmulas QTc; Considere usar la corrección de Fridericia o Framingham, especialmente para frecuencias cardíacas superiores a 90 BPM [10]**

Fridericia	$QTc = QT / \sqrt[3]{RR}$
Framingham	$QTc = QT + 0.154(1-RR)$
Hodges	$QTc = QT + 1.75(HR-60)$
Bazett	$QTc = QT / \sqrt{RR}$

En este entorno, el objetivo de hacer un screening QTc no es identificar a los pacientes que no son candidatos para la terapia, sino identificar a aquellos que tienen un mayor riesgo de TdP para poder tomar medidas agresivas que lo eviten.

Los pacientes que están en condiciones de recibir el alta, que han tenido intervalos QT dentro del rango normal y cuyas telemetrías no han detectado arritmias no deben permanecer en el hospital exclusivamente con el fin de controlar la arritmia relacionada con la hidroxycloquina.

#### 1. Línea de base

- Suspenda y evite todos los medicamentos que prolongan el espacio QT que no sean críticos.
- Haga un estudio basal que incluya ECG, función renal, función hepática, potasio sérico y magnesio sérico.
- Cuando sea posible, solicite a un cardiólogo / electrofisiólogo experimentado que mida el QTc y busque el aporte del farmacéutico en caso de insuficiencia renal o hepática aguda.

#### 2. Contraindicaciones relativas (sujetas a modificación en función de los beneficios potenciales de la terapia)

- Antecedentes de síndrome de QT largo, o
- QTc basal  $> 500$  ms ( $> 530-550$  ms en pacientes con QRS  $> 120$  ms)

#### 3. Seguimiento continuo, ajuste de dosis e interrupción del fármaco.

- Establezca telemetría antes del inicio de la terapia.
- Monitoree y optimice el potasio sérico diariamente.
- Haga un ECG 2-3 horas después de la segunda dosis de hidroxycloquina, y diariamente a partir de entonces.
- Si el QTc aumenta en  $> 60$  ms o QTc absoluto  $> 500$  ms ( $> 530-550$  ms si QRS  $> 120$  ms), suspenda la azitromicina (si la usa) y / o reduzca la dosis de hidroxycloquina y repita el ECG diariamente.
- Si el QTc permanece aumentado  $> 60$  ms y / o QTc absoluto  $> 500$  ms ( $> 530-550$  ms si el QRS  $> 120$  ms), reevalúe el riesgo / beneficio de la terapia en curso, considere consultar con un electrofisiólogo y considere la interrupción de la hidroxycloquina.

**Sugerencias de monitoreo para pacientes ambulatorios**

Los pacientes estables que pueden recibir terapia ambulatoria pueden tener menos riesgo de complicaciones, pero es poco probable que tengan acceso a una monitorización estrecha.

Al igual que en el caso de los pacientes hospitalizados, el screening de QTc debe decidirse al hacer una valoración individualizada del riesgo-beneficio del tratamiento.

Si la evaluación ambulatoria del ECG es imposible o acarrea un riesgo de infección para otros, la necesidad de tratamiento debe equilibrarse con el riesgo de considerar métodos alternativos de monitoreo u omitir el monitoreo.

**1. Línea de base**

- Suspenda y evite todos los demás medicamentos que prolonguen el QT y no sean críticos.
- Haga una evaluación basal que incluya ECG, función renal, función hepática, potasio sérico y magnesio sérico.
- Cuando sea posible, haga que un cardiólogo / electrofisiólogo experimentado mida QTc.
- Evite el inicio en pacientes ambulatorios con insuficiencia renal o hepática aguda.

**2. Contraindicaciones relativas (sujetas a modificación en función de los beneficios potenciales de la terapia)**

- Antecedentes de síndrome de QT largo, o
- QTc basal > 480 ms (o > 510-530 ms si QRS > 120 ms), o
- Puntaje de riesgo de Tisdale  $\geq 11$

**3. Monitoreo continuo, ajuste de dosis e interrupción del fármaco.**

- Si las restricciones de cuarentena o de recursos son prohibitivas, considere no hacer una evaluación adicional de ECG / telemetría si el puntaje de riesgo de Tisdale es  $\leq 6$ . Considere los mecanismos alternativos para evaluar el QT y arritmia que describimos a continuación.
- De lo contrario, repita el ECG 2-3 horas después de la dosificación en el día 3 de la terapia. Si el QTc aumenta en > 30-60 ms o tiene un QTc absoluto > 500 ms (o > 530-550 ms si el QRS > 120 ms), considere suspender el tratamiento.

**Modificaciones al protocolo cuando hay recursos limitados o cuarentenas**

En un contexto de escasez de recursos, se puede considerar el inicio de la medicación que prolonga el intervalo QT en ausencia de ECG, telemetría o capacidad para hacer una evaluación en el consultorio cuando los pacientes tienen un puntaje de riesgo de Tisdale  $\leq 6$ .

Otras consideraciones pueden incluir:

- Escasez de equipo de protección personal (EPP): para minimizar el uso de EPP, se pueden realizar el ECG cuando se tienen que administrar otros cuidados, entre 2 y 4 horas después de la dosificación. Para reducir aún más la exposición o ahorrar recursos de EPP, la monitorización de QTc se puede realizar utilizando medidas indirectas en lugar del ECG de 12 derivaciones, incluyendo la monitorización de QTc mediante telemetría en los pacientes hospitalizados, dispositivos móviles que tenga el consumidor (por ejemplo, KardiaMobile de 6 derivaciones, KardiaMobile de 1 derivación y Apple Watch 1-lead), o dispositivos de telemetría móviles de venta con receta

médica para los pacientes ambulatorios (p. Ej., IRhythm, BioTel y Preventice).

- Escasez de telemetría: si los recursos de telemetría son limitados, se debe tener en cuenta la importancia clínica. Deben crearse protocolos locales para sopesar los riesgos de arritmia en todo el espectro de pacientes hospitalizados. En los pacientes que están recibiendo tratamiento y tienen valores QTc en el rango claramente aceptable se podría considerar el uso continuo de hidroxiclороquina sin telemetría. Lo mismo sucede con los pacientes que inician la terapia con un puntaje de riesgo de Tisdale  $\leq 6$ . Para los pacientes de mayor riesgo, que de otro modo no tendrían acceso a la telemetría para pacientes hospitalizados, podría considerarse el uso en el hospital de telemetría móvil para pacientes ambulatorios. En este contexto, cualquier síncope se debe atribuir a TV polimórfica y debe detonar la realización de un ECG y el reinicio de la telemetría.

- Minimización de la exposición / contacto: puede ser razonable renunciar al screening del ECG para que los pacientes permanezcan en cuarentena si no tienen características de alto riesgo (antecedentes de síndrome de QT largo, consumo concomitantemente medicamentos que prolongan el QT, enfermedad cardíaca estructural o isquémica, antecedentes de prolongación QTc en cualquier ECG, antecedentes de función renal anormal y / o electrolitos).

- Maximización de la evaluación telefónica: todos los pacientes / sujetos de investigación deben estar vigilados estrechamente por si aparecen síntomas que indiquen riesgo de arritmia (síncope, deshidratación, inicio de nuevos medicamentos y empeoramiento del estado de salud).

Nota de Salud y Fármacos. Teniendo en cuenta la incerteza sobre la eficacia de la cloroquina para tratar el coronavirus y la preocupación por sus efectos adversos de tipo cardíaco, varios hospitales suecos han dejado de administrar cloroquina a los pacientes con coronavirus tras recibir informes de efectos adversos, incluyendo dolores abdominales, pérdida de la visión periférica, dolor de cabeza (Rosie McCall, Some Swedish hospitals have stopped using chloroquine to treat COVID-19 after reports of severe side effects, Newsweek, 6 de abril de 2020).

**Referencias**

- Guatret et al. (2020) Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J of Antimi Agents*. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
- Rock EP, Finkle J, Fingert HJ, et al. Assessing 13 proarrhythmic potential of drugs when optimal studies 14 are infeasible. *Am Heart J*. 2009;157(5):827-836.e1. 15 Medline:19376308 doi:10.1016/j.ahj.2009.02.020 16
- Hohnloser SH, Klingenhoben T, Singh BN. Amiodarone-17 associated proarrhythmic effects: a review with special 18 reference to torsade de pointes tachycardia. *Ann Intern Med*. 1994;121(7):529-535. Medline:8067651 1 doi:10.7326/0003-4819-121-7-199410010-00009
- Chugh SS, Reinier K, Singh T, et al. Determinants of prolonged QT interval and their contribution to sudden death risk in coronary artery disease: The Oregon Sudden Unexpected Death Study. *Circulation*. 2009;119:663-670.

5. Simpson T, Salazar J, Vittinghoff E, et al. Association of QT prolonging medications with risk of autopsy causes of sudden death. *JAMA Int Med.* 2020;180(5):1-9.
6. "The Cardiotoxicity of Antimalarials." *World Health Organization-Malaria Policy Advisory Committee Meeting.* 22 Mar, 2017. Available [here](#).
7. Ray W, Murray K, Hall K, Arbogast P, Stein M. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *New Engl J Med.* 2012;366:1881-1890.
8. Fossa A, Wisialowski T, Duncan J, et al. Azithromycin/chloroquine combination does not increase cardiac instability despite an increase in monophasic action potential duration in the anesthetized guinea pig. *Am J Trop Med Hyg.* 2007;77(5): 929-38.
9. Tisdale JE, Jayes HA, Kingery JR, et al. Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2013;6:479-487.
10. Vanderberk B, Vandael E, Robyns T, et al. Which QT correction to use for QT monitoring?. *J Am Heart Assoc.* 2016;5:e003264.

## **En medio de la pandemia por SARS-cov-2, se requiere prudencia con fármacos de consumo frecuente que incrementan el riesgo de neumonía**

Joan-Ramon Laporte, David Healy

En la actual situación de pandemia por SARS-CoV-2, es absolutamente necesario evitar en lo posible la neumonía/neumonitis y sus factores de riesgo. El consumo de varios medicamentos de uso común aumenta el riesgo y las complicaciones de la neumonía.

Los medicamentos pueden aumentar el riesgo de neumonía o neumonitis porque deprimen la inmunidad y otros mecanismos de protección (por ej., inmunosupresores, antipsicóticos, algunos analgésicos opiáceos, inhibidores de la bomba de protones (IBP), porque producen sedación, que puede aumentar el riesgo de aspiración, porque deprimen la ventilación pulmonar y favorecen la aparición de atelectasias (por ej., analgésicos opiáceos, fármacos anticolinérgicos, psicofármacos), o por una combinación de estos mecanismos.

El impacto sanitario de la asociación entre exposición a determinados fármacos e infección o neumonía depende de la prevalencia de uso de cada fármaco, la magnitud del riesgo relativo y la incidencia basal de infección o neumonía.

### **Fármacos que aumentan el riesgo de neumonía**

#### **Antipsicóticos (AP)**

Los antipsicóticos (aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona, haloperidol entre otros) se asocian a un riesgo 1,7 a 3 veces mayor de ingreso hospitalario por neumonía [1,2,3,4,5,6], y de mortalidad por neumonía. Dado que el riesgo asociado a los AP de segunda generación no es más bajo que el de los de primera generación, se ha propuesto que los principales mecanismos son la sedación e hipoventilación resultante, los efectos anticolinérgicos y sus efectos sobre la inmunidad, más que los efectos extrapiramidales. Además estos fármacos pueden ser causa de discinesia respiratoria, que puede ser confundida con asma u otras enfermedades pulmonares y dar lugar a un tratamiento inadecuado.

En vista de los daños inducidos por el consumo de AP para el tratamiento sintomático de la agresión y los síntomas psicóticos en pacientes de edad avanzada en residencias [7,8], en 2008 las agencias reguladoras europeas recomendaron limitar su prescripción a pacientes que no responden a otras intervenciones, y reconsiderar su prescripción en cada visita posterior, con seguimiento estrecho del paciente [9]. A pesar de estas advertencias, los AP son mayoritariamente prescritos a personas de edad avanzada en indicaciones no autorizadas [10], a dosis inadecuadas y por períodos demasiado largos [11,12,13]. En estas situaciones, los daños causados son considerables [14]. La

variabilidad internacional en su consumo [15,16,17,18] se debe más probablemente a variabilidad en su prescripción en indicaciones no autorizadas, que a variabilidad en la prevalencia de trastornos mentales.

Por ejemplo, en Cataluña unas 90.000 personas de más de 70 años reciben tratamiento continuado con AP (media de siete suministros mensuales al año). De estas, unas 22.000 viven en residencias. Si se toma el estimador más bajo de riesgo relativo, de 1,7, si la incidencia anual de neumonía en los no expuestos es de 10% en una residencia, la incidencia en los expuestos será de 17%, y serían de esperar 70 casos adicionales de neumonía por cada 1.000 pacientes tratados (de 100 a 170). Para 20.000 personas expuestas que vivan en residencias, el número anual de casos adicionales sería  $70 \times 20 = 1.400$ .

Es importante recordar también que metoclopramida, proclorperacina y muchos otros fármacos prescritos para la náusea y otras molestias intestinales son esencialmente antipsicóticos, y pueden ser causa de discinesia tardía y respiratoria, así como de los demás problemas que se derivan del consumo de estos fármacos.

#### **Fármacos anticolinérgicos**

El consumo de fármacos anticolinérgicos incrementa el riesgo de neumonía en 1,6 a 2,5 veces [19,20,21]

Varios fármacos de diferentes grupos terapéuticos tienen efectos anticolinérgicos: antihistamínicos H1 (por ej., clorfenamina, difenhidramina, hidroxicina), antidepresivos (por ej., amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina, paroxetina), antiespasmódicos urinarios (por ej., flavoxato, oxibutinina, tolterodina), antiespasmódicos gastrointestinales (por ej., dicyclomina, hioscina), medicamentos para el vértigo (por ej., meclizina, prometacina), antipsicóticos (sobre todo clorpromacina, clozapina, olanzapina y quetiapina), antiparkinsonianos (por ej., amantadina, biperideno, trihexifenidilo), analgésicos opiáceos, antiepilépticos (carbamacepina, oxcarbacepina) y otros.

Los fármacos anticolinérgicos son prescritos con frecuencia a personas de edad avanzada. Las estimaciones publicadas sobre prevalencia de consumo van de 4,3% a más de 20% [22,23,24,25]. El patrón de consumo varía de un país a otro; los de mayor prevalencia de consumo son codeína (asociada a paracetamol), antidepresivos (amitriptilina, dosulepina,

paroxetina) y urológicos (predominantemente oxibutinina y tolterodina).

Muchos de estos medicamentos actúan por otros mecanismos que también pueden contribuir a los efectos sedantes y aumentar el riesgo de neumonía. El efecto anticolinérgico también puede contribuir a la producción de atelectasias en el contexto de una infección respiratoria vírica.

### **Analgésicos opiáceos**

Los analgésicos opiáceos causan depresión respiratoria con la hipoventilación pulmonar resultante; algunos de ellos (codeína, morfina, fentanilo y metadona) también tienen efectos inmunosupresores. Incrementan el riesgo de neumonía y la mortalidad respiratoria en un 40 a 75% [26,27,28].

En 2018, unos 50 millones de personas en EEUU (15% de la población adulta, 25% entre los mayores de 65 años) recibieron una media de 3,4 prescripciones de analgésicos opiáceos, y 10 millones de personas reconocían consumo exagerado de analgésicos de prescripción médica [29]. En Europa en los últimos años el consumo de opiáceos suaves y fuertes ha aumentado, sobre todo entre las personas de edad avanzada [30,31]. Fentanilo y morfina son los opiáceos fuertes más consumidos, y más recientemente oxicodona. El tramadol, que es también inhibidor de la recaptación de serotonina, es el opiáceo suave más consumido. En dos estudios observacionales de publicación reciente, el consumo de tramadol, comparado con el de AINE, se asoció a una mortalidad 1,6 a 2,6 veces más alta [32,33] sobre todo en pacientes con infección y en pacientes con enfermedad respiratoria.

### **Hipnóticos y sedantes**

Varios estudios han mostrado incrementos del riesgo de neumonía de 20% [34] a 54% [35] en consumidores de hipnóticos y sedantes, sobre todo los que se consumen junto con otros fármacos que deprimen el sistema nervioso central (por ej., opiáceos, gabapentinoides).

En los países europeos de la OCDE, el consumo nacional de hipnóticos y sedantes muestra amplia variabilidad internacional, desde 5 DDD por 1.000 habitantes y día en Austria, a 68 en Portugal [36] y se concentra en las personas de edad avanzada. En Cataluña, un 38% de los mayores de 70 años consume por lo menos uno de estos fármacos [37].

### **Antidepresivos**

En un estudio de cohortes en más de 130.000 pacientes, se registró un aumento de 15% de la morbilidad respiratoria y un aumento de 26% de la mortalidad respiratoria en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) expuestos a antidepresivos ISRS [38]. En otros estudios se ha registrado un aumento del riesgo en pacientes expuestos a la vez a antidepresivo y a otros depresores de sistema nervioso central.

En parte, estos resultados pueden ser consecuencia de las alteraciones rinofaríngeas de naturaleza extrapiramidal que estos fármacos pueden causar, lo que llevó a que en ensayos clínicos sobre un antidepresivo ISRS, un 5 a 10% de los pacientes fueran diagnosticados de rinofaringitis cuando en realidad se trataba de efectos de la distonía. En presencia de un riesgo de COVID-19, un error diagnóstico puede ser causa de problemas.

En los países europeos de la OCDE, el consumo de antidepresivos varía desde 11 DDD por 1.000 y día en Letonia, a 98 en Islandia [36]. En el Reino Unido entre 2008 y 2018 el número de prescripciones de antidepresivos se dobló [39].

### **Gabapentina y pregabalina**

En diciembre de 2019 la FDA advirtió de un aumento de riesgo de neumonía e insuficiencia respiratoria grave asociada al consumo de gabapentinoides, sobre todo asociados a analgésicos opiáceos, hipnóticos y sedantes, antidepresivos y antihistamínicos [40]. En 2017 la EMA modificó la ficha técnica de gabapentina, e incluyó advertencias de depresión respiratoria grave, que puede afectar hasta a 1 de cada 1.000 pacientes tratados [41,42].

La ficha técnica de gabapentina afirma que la incidencia de infecciones víricas en ensayos clínicos fue “muy frecuente” (más de 1 de cada 10 personas tratadas), y que la incidencia de neumonía y de infección respiratoria fue “frecuente” (entre 1 de cada 10 y 1 de cada 100). La ficha técnica de pregabalina advierte que en los pacientes tratados la incidencia de rinofaringitis es “frecuente” (entre 1 de cada 10 y 1 de cada 100) [43].

Gabapentina y pregabalina tienen una eficacia limitada en el tratamiento del dolor neuropático, y son ineficaces en sus principales usos (no autorizados) en la práctica: el dolor de espalda con posible radiculopatía [44,45,46]. A pesar de todo ello, desde 2002 el consumo se ha más que triplicado en EEUU [47,48] en el Reino Unido [49] y en otros países europeos [50,51] a menudo en combinación con analgésicos opiáceos e hipnóticos [52].

### **Inhibidores de la bomba de protones (IBP, omeprazol y análogos)**

La reducción de la acidez gástrica y el aumento de la colonización bacteriana gástrica e intestinal inducida por estos fármacos también pueden incrementar el riesgo de neumonía. Dos metanálisis de estudios observacionales han mostrado incrementos de 34% [53] a 50% [54]. Estudios más recientes han confirmado la magnitud de este riesgo [55,56,57].

Numerosos estudios han mostrado un aumento disparado del consumo de IBP en los últimos años. Un 30% de la población en Francia [58], un 15% en el Reino Unido [59], un 19% en Cataluña [60], un 7% en Dinamarca [61] o un 15% en Islandia [62] reciben IBP sin justificación aparente en una tercera parte de los casos. Es por lo tanto esencial identificar a los pacientes que no necesitan estos fármacos, pero también es necesario ser consciente del rebote de los síntomas gástricos y de ansiedad que puede aparecer con su retirada.

### **Quimioterápicos antineoplásicos e inmunosupresores**

Los pacientes que reciben estos fármacos son más susceptibles a las infecciones víricas y no víricas, y en general no deben abandonar el tratamiento. Sin embargo, entre un 20 y un 50% de los pacientes con cáncer incurable recibe quimioterapia en los 30 días anteriores a su fallecimiento. En pacientes con cáncer terminal, el uso de quimioterapia paliativa unos meses antes de la muerte da lugar a mayor riesgo de necesitar ventilación mecánica y resucitación cardiopulmonar, y de morir en una unidad de

cuidados intensivos [63]. En el contexto de la pandemia por COVID-19, pacientes, cuidadores y oncólogos deben tener mayor conciencia de los posibles riesgos para ellos y para los demás de planificar y proseguir una quimioterapia paliativa.

Muchos pacientes también reciben inmunosupresores para patologías inflamatorias crónicas como psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal o artritis reumática de gravedad leve o moderada, a pesar de que estos fármacos sólo están indicados en pacientes con enfermedad grave que no responde a los tratamientos de primera línea. Muchos de estos pacientes podrían beneficiarse de una retirada escalonada o una pausa de sus tratamientos durante un tiempo, con seguimiento de su estado clínico.

Los corticoides, tanto sistémicos como inhalados y en ocasiones tópicos o en gotas oculares, tienen efecto inmunosupresor e incrementan el riesgo de neumonía en pacientes con asma y en pacientes con EPOC [64,65]. Los pacientes con asma no deben abandonar los corticoides, pero muchos pacientes reciben corticoides inhalados para infecciones respiratorias altas. Por ejemplo, en Cataluña cada año 35.000 menores de 15 años recibieron una prescripción de un corticoide inhalado, para uso ocasional y aparentemente injustificado [66] (excepto para la laringitis con estridor). Análogamente, una parte de los pacientes con EPOC no obtiene ningún efecto beneficioso de los corticoides inhalados, y puede evitarlos. En un estudio, la retirada de los corticoides inhalados se siguió de una disminución de 37% en la incidencia de neumonía [67].

#### **Inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina (IECA) y bloqueadores de la angiotensina (ARA-2)**

Aparte del debate sobre un posible incremento del riesgo de complicaciones asociado a los IECA y los ARA-2 [68,69] un estudio publicado en 2012, con 1.039 casos y 2.022 controles, no halló aumento del riesgo de neumonía adquirida en la comunidad asociado a estos fármacos [70].

En pacientes con insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica o hipertensión, parece más importante ajustar el tratamiento para limitar el número de medicamentos a los necesarios, que retirar IECA y ARA-2.

#### **¿Ibuprofeno o paracetamol para la fiebre?**

Dados los efectos de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), es biológicamente plausible que las complicaciones respiratorias, sépticas y cardiovasculares de la neumonía sean más frecuentes y graves si la fiebre es tratada con un AINE en lugar de paracetamol. En ensayos clínicos y en estudios observacionales se ha registrado una mayor incidencia de infecciones respiratorias altas y bajas asociadas a AINE [71], y la ficha técnica de varios AINE advierte de ello. Estas infecciones respiratorias bajas son causadas por virus de la gripe y otros (entre ellos los coronavirus del resfriado común [72]), y los AINE pueden haber contribuido a muchas muertes al año en todo el mundo. Hay argumentos poderosos que indican que en la pandemia de gripe de 1918 el consumo indiscriminado de dosis altas de ácido acetilsalicílico contribuyó a la elevada mortalidad [73]. Aunque en la actualidad no se usan estas dosis, la experiencia es aleccionadora.

#### **Consumo concomitante de varios fármacos**

En la medicina contemporánea el consumo concomitante de varios de los fármacos mencionados en este informe es frecuente, y en este caso el riesgo de neumonía se multiplica [74]. El uso simultáneo de varios fármacos, sobre todo en personas de edad avanzada, ha sido asociado de manera general a mayores tasas de ingreso hospitalario y de mortalidad [75,76].

En particular, el consumo de un IBP con uno o más psicofármacos parece ser altamente prevalente en las residencias [77], en donde el riesgo de contagio y de neumonía es más alto.

Los analgésicos opiáceos, los antipsicóticos y los antidepresivos tienen efectos sobre el corazón, y alargan el intervalo QT del ECG. Azitromicina e hidroxicloroquina también alargan el intervalo QT, y la adición de estos fármacos al tratamiento del paciente puede ser causa de problemas.

#### **Conclusiones**

Varios medicamentos de consumo común, como antipsicóticos y antidepresivos, analgésicos opiáceos, anticolinérgicos, gabapentinoides, inhibidores de la bomba de protones y corticoides inhalados pueden incrementar el riesgo de neumonía en 1,2 a 2,7 veces.

Los pacientes de edad avanzada tienen mayor probabilidad de recibir uno o más de estos fármacos. Con frecuencia estos tratamientos son ineficaces, son prescritos durante períodos innecesariamente largos, a dosis erróneas o para indicaciones no autorizadas.

Aunque el consumo de estos fármacos muestra amplia variabilidad internacional, su prevalencia de uso en las personas de edad avanzada es a menudo de más de 10%, y en ocasiones alcanza 40-50%. Siendo este consumo tan elevado, con una incidencia basal elevada de infección vírica y de neumonía pueden tener un efecto negativo significativo sobre la salud pública, y el número de víctimas puede ser del orden de centenares por millón de habitantes.

En la situación actual de pandemia, los tratamientos innecesarios y dañinos deben ser revisados y eventualmente detenidos.

- Es urgente revisar y detener temporalmente el consumo de psicofármacos (sobre todo antipsicóticos), fármacos anticolinérgicos y analgésicos opiáceos, y hacer seguimiento del paciente.
- Es especialmente importante revisar la medicación de las personas que viven en residencias.
- Durante la actual pandemia de COVID-19, todos los medicamentos deben ser críticamente revisados, y desprescritos cuando sea posible, con el fin de disminuir no sólo el riesgo de neumonía y sus complicaciones, sino también otros efectos adversos que son causa frecuente de ingreso hospitalario (por ej., fracturas).
- Es urgentemente necesario realizar revisiones sistemáticas detalladas de ensayos clínicos y estudios observacionales sobre la asociación entre exposición a fármacos y riesgo de neumonía y sus complicaciones.
- También es necesario organizar colaboración con el fin de dar apoyo a los profesionales sanitarios para el ajuste de los planes de medicación a la situación de pandemia, y desarrollar

colaboración internacional en investigación observacional de los factores de riesgo de neumonía y de muerte por neumonía.

## Referencias

- ButlletíGroc, 2016. Antipsicòtics: mala ciencia, pseudoinnovació, prescripció desbordada y yatrogenia. <https://www.icf.uab.cat/assets/pdf/productes/bg/es/bg293-4.16e.pdf>
- Trifiró G, Sultana J, Spina E. Are the safety profiles of antipsychotic drugs used in dementia the same? An updated review of observational studies. *Drug Safety* 2014;37:501-20. doi:<https://doi.org/10.1007/s40264-014-0170-y>
- Knol W, van Marum R, Jansen P, et al. Antipsychotic drug use and risk of neumonía in elderly people. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:661-66. doi:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18266664>
- Trifiró G, Gambassi G, Sen EF, et al. Association of community-acquired neumonía with antipsychotic drug use in elderly patients: A nested case-control study. *Ann Intern Med* 2010;152:418-25. doi:10.7326/0003-4819-152-7-201004060-00006. <https://annals.org/aim/fullarticle/745702/association-community-acquired-neumonía-antipsychoticdrug-use-elderly-patients-nested>
- Mehta S, Pulungan Z, Jones BT, Teigland C. Comparative safety of atypical antipsychotics and the risk of neumonía in the elderly. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2015;24:1271-80. <https://doi-org.are.uab.cat/10.1002/pds.3882>
- Nosè M, Recla E, Trifiró G, Barbui C. Antipsychotic drug exposure and risk of neumonía: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2015;24:812-20. <https://onlinelibrary-wiley-com.are.uab.cat/doi/full/10.1002/pds.3804>
- Schneider LS, Dagerman K, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA* 2005;294:1934-43. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/201714>
- European Medicines Agency, 2008. CHMP Assessment Report on conventional antipsychotics. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2010/01/WC500054057.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/01/WC500054057.pdf)
- AEMPS, 2008. Antipsicòtics clàssics y aumento de mortalidad en pacientes ancianos con demencia. Nota Informativa Ref 2008/19. [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentos/UsosHumanos/seguridad/2008/docs/NI\\_2008-19\\_antipsicoticos.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentos/UsosHumanos/seguridad/2008/docs/NI_2008-19_antipsicoticos.pdf)
- Oteri A, Mazzaglia G, Pechioli S, et al. Prescribing pattern of antipsychotic drugs during the years 1996-2010: a population based database study in Europe with a focus on torsadogenic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2016;82:487-97. doi:10.1111/bcp.12955. <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.12955>
- Gjerden P, Bramness JG, Tvette IF, et al. The antipsychotic agent quetiapine is increasingly not used as such: dispensed prescripcions in Norway 2004-2015. *Eur J Clin Pharmacol* 2017;73:1173-79. doi:10.1007/s00228-017-2281-8. <https://link-springer-com.are.uab.cat/article/10.1007/s00228-0172281-8>
- Asensio C, Escoda N, Sabatè M, et al. Prevalence of use of antipsychotic drugs in the elderly in Catalonia. *Eur J Clin Pharmacol* 2018;74:1185-86. <https://doi.org/10.1007/s00228-018-2469-6>
- CatSalut, 2016. Riscos de l'ús de d'antipsicòtics en gent gran. <http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/seguretat/fitxes-seguretat/riscos-us-antipsicotics-engent-gran/>
- Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, et al. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2006;355:1525-38. doi:10.1056/NEJMoa061240 <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa061240>
- Marston L, Nazareth I, Petersen I, et al. Prescribing of antipsychotics in UK primary care: a cohort study. *BMJ Open* 2014;4:e006135. <https://bmjopen.bmj.com/content/4/12/e006135.info>
- Helvik A-S, Šaltytė Benth J, Wu B, et al. Persistent use of psychotropic drugs in nursing home residents in Norway. *BMC Geriatr* 2017;17:52. doi:<https://doi.org/10.1186/s12877-017-0440-5><https://bmcgeriatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12877-017-0440-5>
- Brett J, Karanges EA, Daniels B, et al. Psychotropic medication use in Australia, 2007 to 2015: changes in annual incidence, prevalence and treatment exposure. *Aust N Z J Psychiatry* 2017;51:990-99. doi:10.1177/0004867417721018. <https://doi.org/10.1177/0004867417721018>
- Montastruc F, Bénard-Larivière A, Noize P, et al. Antipsychotics use: 2006-2013 trends in prevalence and incidence and characterization of users. *Eur J Clin Pharmacol* 2018;74:619-26. <https://doi.org/10.1007/s00228-017-2406-0>
- Chatterjee S, Carnahan RM, Chen H, et al. Anticholinergic medication use and risk of neumonía in elderly adults: a nested case-control study. *J Am Geriatr Soc* 2016;64:394-400. <https://doi-org.are.uab.cat/10.1111/jgs.13932>
- Paul KJ, Walker RL, Dublin S. Anticholinergic medications and risk of community-acquired neumonía in elderly adults: a population-based case-control study *J Am Geriatr Soc* 2015;63:476-85. <https://doiorg.are.uab.cat/10.1111/jgs.13327>
- ButlletíGroc, 2005. Riesgos de los fármacos anticolinérgicos en personas de edad avanzada. <https://www.icf.uab.cat/assets/pdf/productes/bg/es/bg281.15e.pdf>
- Lönnroos E, Gnjdic D, Hilmer SN, et al. Drug burden index and hospitalization among community-dwelling older people. *Drugs & Aging* 2012;29:395-404. doi:10.2165/11631420-000000000-00000.
- Herr M, Sirven N, Grondin H, et al. Frailty, polypharmacy, and potentially inappropriate medications in old people: findings in a representative sample of the French population. *Eur J Clin Pharmacol* 2017;73:1165-72. <https://link-springer-com.are.uab.cat/article/10.1007/s00228-017-2276-5>
- Byrne CJ, Walsh C, Cahir C, et al. Anticholinergic and sedative drug burden in community-dwelling older people: a national database study. *BMJ Open* 2018;8(7):e022500. doi:10.1136/bmjopen-201802250.
- CatSalut, 2016. Riscos de fármacs que empitjoren la funció cognitiva en gent gran: hipnosedants, anticolinèrgics i estatines (juliol 2016). <http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/seguretat/fitxes-seguretat/riscos-de-farmacs-queempitjoren-la-funcio-cognitiva-en-gent-gran-hipnosedants-anticolinergics-i-estatinas/>
- Dublin S, Walker RL, Jackson ML, et al. Use of opiáceos or benzodiazepines and risk of neumonía in older adults: A population-based case-control study. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:1899-907. doi:10.1111/j.1532-5415.2011.03586.x. <https://doi-org.are.uab.cat/10.1111/j.1532-5415.2011.03586.x>
- Wiese AD, Griffin MR, Schaffner W, et al. Opiáceo analgesic use and risk for invasive pneumococcal diseases: A nested case-control study. *Ann Intern Med* 2018;168:396-404. doi:10.7326/M17-1907. <https://annals.org/aim/fullarticle/2672601/opiáceo-analgesic-use-risk-invasive-pneumococcal-diseasesnested-case-control>
- Vozoris NT, Wang X, Fisher HD, Bell CM, et al. Incident opiáceo drug use and adverse respiratory outcomes among older adults with COPD. *Eur Respir J* 2016;48:683-93. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27418553>
- CDC, 2019. Annual surveillance report of drug-related risks and outcomes — United States surveillance special report. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2019. <https://www.cdc.gov/drugoverdose/pdf/pubs/2019-cdc-drug-surveillance-report.pdfpdf>  
[https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6911a4.htm?s\\_cid=mm6911a4\\_w](https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6911a4.htm?s_cid=mm6911a4_w)
- Hider-Mlynarz K, Cavalié P, Maison P. Trends in analgesic consumption in France over the last 10 years and comparison of patterns across Europe. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84:1324-34. <https://doi.org/10.1111/bcp.13564><https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.13564>
- CatSalut, 2017. Riscosassociats a l'ús concomitant d'opiáceos i benzodiazepines.

- <http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/seguretat/fitxes-seguretat/Riscos-associats-a-lusconcominant-dopiàcees-i-benzodiazepines/>
- 32 Zeng C, Dubreuil M, LaRochelle MR, et al. Association of tramadol with all-cause mortality among patients with osteoarthritis. *JAMA* 2019;321:969-82. doi:10.1001/jama.2019.1347. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2727448>
  - 33 Jeong S, Tchoe HJ, Shin JY. All-cause mortality associated with tramadol use: a case-crossover study. *Drug Safety* 2019;42:785-96. <https://link.springer.com/article/10.1007/s40264-018-00786-y>
  - 34 Taipale H, Tolppanen A-M, Koponen M, et al. Risk of neumonía associated with incident benzodiazepine use among community-dwelling adults with Alzheimer disease. *Can Med Assoc J* 2017;189:E519-E529. doi:10.1503/cmaj.160126
  - 35 Obiora E, Hubbard R, Sanders RD, Myles PR. The impact of benzodiazepines on occurrence of neumonía and mortality from neumonía: a nested case-control and survival analysis in a population-based cohort. *Thorax* 2013;68:163-70. doi:10.1136/thoraxjnl-2012-202374 <https://thorax.bmj.com/content/68/2/163>
  - 36 Simó Miñana J. Uso de psicofàrmacos en España y Europa (2000-2015), 2018. <http://saludinerop.blogspot.com/2018/04/uso-de-psicofarmacos-en-espana-y-europa.html>. (Accessed 28 March 2020)..
  - 37 CatSalut, 2016. Riscos associats a l'ús simultani de diversos psicofàrmacs en gent gran (I). <http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/seguretat/fitxes-seguretat/riscos-associats-a-lussimultani-de-diversos-psicofarmacs-en-gent-gran-I-desembre-16/>
  - 38 Vozoris NT, Wang X, Austin PC, et al. Serotonergic antidepressant use and morbidity and mortality among older adults with COPD. *Eur Respir J* 2018;52:1800475. doi:10.1183/13993003.00475-2018 <https://erj.ersjournals.com/content/52/1/1800475>
  - 39 Iacobucci G. NHS prescribed record number of antidepressants last year. *BMJ* 2019;364:11508. doi:<https://doi.org/10.1136/bmj.11508><https://www.bmj.com/content/364/bmj.11508>
  - 40 U.S. Food and Drug Administration. FDA warns about serious breathing problems with seizure and nerve pain medicines gabapentin (Neurontin, Gralise, Horizant) and pregabalin (Lyrica, Lyrica CR). 30 January 2020. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-seriousbreathing-problems-seizure-and-nerve-pain-medicines-gabapentin-neurontin> (Accessed 29 March 2020).
  - 41 Gabapentin and risk of severe respiratory depression. *Drug and Therapeutics Bulletin*. 2018;56:3-4. doi:10.1136/dtb.2018.1.0571. <http://dx.doi.org/10.1136/dtb.2018.1.0571>
  - 42 European Medicines Agency, 2017. PRAC recommendations on signals [online]. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/PRAC\\_recommendation\\_on\\_signal/2017/06/WC500229504.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2017/06/WC500229504.pdf) (Accessed 27 March 2020).
  - 43 European Medicines Agency. SPC Lyrica. [https://www.ema.europa.eu/documents/productinformation/lyrica-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/productinformation/lyrica-epar-product-information_en.pdf). (Accessed 27 March 2020).
  - 44 Goodman CW, Brett AS. A clinical overview of off-label use of gabapentinoid drugs. *JAMA Intern Med* 2019;179:695-701. doi:10.1001/jamainternmed.2019.0086.
  - 45 Attal N, Barrot M. Is pregabalin ineffective in acute or chronic sciatica? *N Engl J Med* 2017;376:1169-70. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe1701147>
  - 46 Mathieson S, Chiro M, Maher CG, et al. Trial of pregabalin for acute and chronic sciatica. *N Engl J Med* 2017;376:1111-20. <https://www.nejm.org/search?q=376%3A1111>
  - 47 Johansen ME. Gabapentinoid use in the United States 2002 through 2015. *JAMA Intern Med* 2018;178:292-94. doi:10.1001/jamainternmed.2017.7856. <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2666788>
  - 48 Goodman CW, Brett AS. Gabapentin and pregabalin for pain – Is increased prescribing a cause for concern? *N Engl J Med* 2017;377:411-14. doi:10.1056/NEJMp1704633. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp17046333>
  - 49 Montastruc F, Loo SY, Renoux C. Trends in first gabapentin and pregabalin prescriptions in primary care in the United Kingdom, 1993-2017. *JAMA* 2018;320:2149-95. doi:10.1001/jama.2018.12358. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2716548>
  - 50 Ferrer-Argelés P, Rafaniello C, Sabaté M, et al. Cross-national comparison of antiepileptic drug use: Catalonia, Denmark and Norway, 2007-2011. *EpidemiolBiostatPubl Health* 2014;11:e9405-1-e9405-9. doi:<https://doi.org/10.2427/9405>. <https://ebph.it/article/view/9405>
  - 51 Ortiz de Landaluce L, Carbonell P, Asensio C, et al. Gabapentin and pregabalin and risk of atrial fibrillation in the elderly: A population-based cohort study in an electronic prescription database. *Drug Safety* 2018;41:1325-31. doi:10.1007/s40264-018-0695-6.
  - 52 U.S. Food and Drug Administration. FDA warns about serious breathing problems with seizure and nerve pain medicines gabapentin (Neurontin, Gralise, Horizant) and pregabalin (Lyrica, Lyrica CR). 30 January 2020. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-seriousbreathing-problems-seizure-and-nerve-pain-medicines-gabapentin-neurontin> (Accessed 29 March 2020).
  - 53 Eom CS, Jeon CY, Lim JW, Cho EG, et al. Use of acid-suppressive drugs and risk of neumonía: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011;183:310-19. doi:<https://doi.org/10.1503/cmaj.092129>
  - 54 Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, et al. Risk of community-acquired neumonía with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0128004. doi:10.1371/journal.pone.0128004. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0128004>
  - 55 Othman F, Crooks CJ, Card TR. Community acquired neumonía incidence before and after proton pump inhibitor prescription: population based study. *BMJ* 2016;355:i5813. doi:<https://doi.org/10.1136/bmj.i5813>
  - 56 Herzig SJ, Doughty C, Marchina S, et al. Acid-suppressive medication use in acute stroke and hospital-acquired neumonía. *Ann Neurol* 2014;76:712-18. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ana.24262>
  - 57 Bateman BT, Bykov K, Choudhry NK, et al. Type of stress ulcer prophylaxis and risk of nosocomial neumonía in cardiac surgical patients: cohort study. *BMJ* 2013;347:f5416. <https://doi.org/10.1136/bmj.f5416>
  - 58 Lassalle M, Le Tri T, Bardou M, et al. Use of proton pump inhibitors in adults in France: a nationwide drug utilization study. *Eur J Clin Pharmacol* 2020;76:449-57. <https://doi.org/10.1007/s00228-01902810-1>
  - 59 Othman F, Card TR, Crooks CJ. Proton pump inhibitor prescribing patterns in the UK: a primary care database study. *PharmacoepidemiolDrug Safety* 2016;25:1079-87. <https://doi.org/10.1002/pds.4043>
  - 60 CatSalut, 2015. Inhibidors de la bomba de protons idèficit de vitamina B12. <http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/seguretat/fitxes-seguretat/inhibidors-de-la-bomba-deprotons/>
  - 61 Pottegård A, Broe A, Hallas J et al. Use of proton-pump inhibitors among adults: a Danish nationwide drug utilization study. *Ther Adv Gastroenterol* 2016;9:671-78. <https://doi.org/10.1177/1756283X16650156>
  - 62 Hålfðánarson ÓÖ, Pottegård A, Björnsson ES, et al. Proton-pump inhibitors among adults: a nationwide drug-utilization study. *Ther Adv Gastroenterol* 2018;11:1756284818777943. <https://doi.org/10.1177/1756284818777943>

- 63 Wright AA, Zhang B, Keating NL, et al. Associations between palliative chemotherapy and adult cancer patients' end of life care and place of death: prospective cohort study. *BMJ* 2014;348:g1219. doi:<https://doi.org/10.1136/bmj.g1219>
- 64 Qian CJ, Coulomb J, Suissa S, Ernst P. Neumonía risk in asthma patients using inhaled corticosteroids: a quasi-cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 2017;83:2077-86. <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.13295>
- 65 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2016. Revisión sobre el riesgo de neumonía asociado a la administración de corticoides inhalados para el tratamiento de la EPOC. 18 March 2016. [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentos/UsoHumano/seguridad/2016/docs/NI-MUH\\_FV\\_06-corticoides.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentos/UsoHumano/seguridad/2016/docs/NI-MUH_FV_06-corticoides.pdf)
- 66 CatSalut, 2016. Estimulants β-adrenèrgics de llarga durada en el tractament de l'asma en nens. <http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/seguretat/fitxes-seguretat/estimulants-adrenergics-dellarga-durada-en-el-tractament-de-lasma-en-nens/>
- 67 Suissa S, Coulombe J, Ernst P. Discontinuation of inhaled corticosteroids in COPD and the risk reduction of neumonía. *Chest* 2015;148:1177. doi: 10.1378/chest.15-0627. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26110239>
- 68 Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med* 2020;11. doi:[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8)
- 69 American Heart Association, Heart Failure Society of America, American College of Cardiology. American Heart Association webpage 2020:1 <https://newsroom.heart.org/news/patients-taking-ace-iand-arbs-who-contract-covid-19-should-continue-treatment-unless-otherwise-advised-by-theirphysician>
- 70 Dublin S, Walker RL, Jackson ML, et al. Use of opiáceos or benzodiazepines and risk of neumonía in older adults: a population-based case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2012;21:1173-82. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03586.x. <https://onlinelibrary-wileycom.ure.uab.cat/doi/10.1002/pds.3340>
- 71 Day M. Covid-19: ibuprofen should not be used for managing symptoms, say doctors and scientists. *BMJ* 2020;368:m1086. <https://www.bmj.com/content/368/bmj.m1086>
- 72 Ioannidis JPA. A fiasco in the making? As the coronavirus pandemic takes hold, we are making decisions without reliable data. *STAT Daily Recap* 17 March 2020. <https://www.statnews.com/2020/03/17/a-fiasco-in-the-making-as-the-coronavirus-pandemic-takeshold-we-are-making-decisions-without-reliable-data/>
- 73 Starko KM. Salicylates and pandemic influenza mortality, 1918–1919 Pharmacology, pathology, and historic evidence. *Clin Infect Dis* 2009;49:1405-10. <https://doi.org/10.1086/606060>
- 74 Gau JT, Acharya U, Khan S, Heh V, et al. Pharmacotherapy and the risk for community-acquired neumonía. *BMC Geriatr* 2010;10:45. <https://doi.org/10.1186/1471-2318-10-45>
- 75 Wang P, Wang Q, Li F, Bian M, Yang K. Relationship between potentially inappropriate medications and the risk of hospital readmission and death in hospitalized older patients. *Clin Interv Aging* 2019;14:1871-78. doi:10.2147/CIA.S218849. eCollection 2019. doi:10.2147/CIA.S218849 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6839805/>
- 76 Montané E, Arellano AL, Sanz Y, et al. Drug-related deaths in hospital inpatients: A retrospective cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 2018; 84:542-52. doi:10.1111/bcp.13471.
- 77 CatSalut, 2016. Riscos associats a l'ús simultani de diversos psicofàrmacs en gent gran (II). <http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/seguretat/fitxes-seguretat/riscos-associats-a-lussimultani-de-diversos-psicofarmacs-en-gent-gran-II-desembre-16/>

### Síndrome del túnel carpiano: a veces inducido por fármacos

*Revue Prescrire* 2019; 39(426): 264-267

Traducido por Salud y Fármacos

#### Resumen

- El síndrome del túnel carpiano puede ser consecuencia del consumo de un fármaco. En 2019, los fármacos que se sabe que exponen a los pacientes a este síndrome son principalmente los antiestrógenos de la clase de inhibidores de la aromataasa, los bifosfonatos para tratar la osteoporosis y los anticoagulantes orales.
- Cuando un fármaco está involucrado o se sospecha que está involucrado en el síndrome del túnel carpiano, una de las opciones terapéuticas a considerar es la retirada del fármaco, porque a menudo se acompaña de mejoría sintomática.

El síndrome del túnel carpiano engloba a un grupo de trastornos sensoriales, y algunas veces motores, causados por la compresión del nervio mediano en el túnel carpiano, que está en la muñeca, entre los huesos y el ligamento transversal del carpo. Se manifiesta como dolor, hormigueo o entumecimiento a lo largo de la distribución sensorial del nervio mediano, es decir, los primeros tres dedos y el lado lateral del cuarto dedo. En algunos pacientes, estos síntomas se extienden a toda la mano o, a veces, se irradian al antebrazo o incluso hasta el hombro. El síndrome del túnel carpiano es frecuente en adultos [1, 2].

El síndrome del túnel carpiano es más frecuente en mujeres embarazadas o menopáusicas, en personas obesas y en pacientes con diabetes, hipotiroidismo o amiloidosis. Un traumatismo que afecte a la región de la mano-muñeca, como una fractura de la muñeca, movimientos enérgicos repetitivos o la vibración de la mano y la muñeca, pueden provocar la aparición del síndrome del túnel carpiano [2-4]. Una neuropatía que afecte al nervio mediano, trastornos del tejido conectivo o trastornos de las articulaciones, como osteoartritis o artritis reumatoide, también pueden causar el síndrome del túnel carpiano. Los mecanismos implicados son compresión anatómica, inflamación, engrosamiento de los tendones y edema o hematoma en el túnel carpiano, porque ese espacio no se expande [1, 2].

A veces está involucrado un fármaco. En 2019, ¿cuáles son los principales fármacos que se sabe que pueden conllevar un riesgo de síndrome del túnel carpiano?

Para responder a esta pregunta, hicimos una revisión de la información principal, recopilada según la metodología de *Prescrire*.

#### Anastrozol y otros inhibidores de la aromataasa

Anastrozol, exemestano y letrozol son inhibidores de la

aromatasa empleados para el tratamiento del cáncer de mama. Estos fármacos inhiben la conversión extraovárica de andrógenos en estrógenos, pero no bloquean la formación de estrógenos en los ovarios. Los trastornos musculoesqueléticos, incluyendo el dolor articular, óseo y muscular, son más frecuentes con los inhibidores de la aromatasa que con tamoxifeno (modulador selectivo de los receptores de estrógenos) o el placebo. Este aumento de la frecuencia ya se había observado en ensayos clínicos [4-6].

En un ensayo clínico con 3.864 mujeres menopáusicas con cáncer de mama, tras una mediana de seguimiento de 6,4 años, se notificó la aparición de síndrome del túnel carpiano en el 3,4% de las mujeres tratadas con anastrozol frente al 1,6% de las mujeres tratadas con placebo [1, 4].

Otros ensayos clínicos han demostrado una frecuencia más alta, estadísticamente significativa, del síndrome del túnel carpiano con anastrozol que con tamoxifeno (2,6% frente a 0,7%, respectivamente), con exemestano que con tamoxifeno (2,8% frente a 0,6%) y con letrozol que con tamoxifeno (0,8% frente a 0,2%) [4-6].

En la mayoría de los casos, los síntomas del síndrome del túnel carpiano fueron de gravedad moderada y normalmente aparecieron durante el primer año de exposición al inhibidor de la aromatasa. En una serie de casos en los que se suspendió el inhibidor de la aromatasa, los síntomas se resolvieron sin cirugía en una mediana de tiempo de 4 meses [6].

#### **Anticonceptivos hormonales**

El embarazo es un factor de riesgo que sugiere que las hormonas estrogénicas y progestágenas tienen un rol en el síndrome del túnel carpiano [4].

Sin embargo, los datos clínicos sobre la relación entre la anticoncepción hormonal y el síndrome del túnel carpiano son débiles, antiguos y opuestos [7-9]. En enero de 2019, el extracto de la base de datos europea de farmacovigilancia que es de acceso público contenía algunos casos de síndrome del túnel carpiano atribuidos a varios progestágenos, utilizados en monoterapia o combinados, incluyendo a levonorgestrel en 22 casos [10].

#### **Danazol**

Danazol es un inhibidor de la gonadotropina que tiene actividad androgénica moderada, sin actividad estrogénica o progestogénica. Se emplea para el tratamiento de la endometriosis y el edema angioneurótico hereditario [11]. En la década de 1980 se publicaron dos casos de síndrome del túnel carpiano relacionado con danazol [12].

#### **Hormona del crecimiento**

Los pacientes con acromegalia causada por un exceso de hormona del crecimiento a menudo también se ven afectados por el síndrome del túnel carpiano [13].

Se han descrito informes y series de casos de síndrome del túnel carpiano tras diversos usos de la hormona del crecimiento, incluyendo niños tratados por trastornos del crecimiento, hombres de edad avanzada y por autoadministración entre los atletas [14-18].

La afectación a menudo fue bilateral, con un inicio que varió desde unos pocos meses hasta varios años después del inicio de la exposición a la hormona del crecimiento. En varios casos, los síntomas desaparecieron durante los meses posteriores al cese de la exposición.

#### **Bifosfonatos**

Los bifosfonatos conllevan un riesgo de dolor articular, óseo y muscular, que puede llegar a ser severo [19, 20]. Se han atribuido casos de síndrome del túnel carpiano a los bifosfonatos [19].

Un estudio de cohortes realizado entre 1994 y 2005, a partir de datos extraídos de una base de datos de atención primaria del Reino Unido, incluyó a 59.475 mujeres mayores de 51 años, sin diagnóstico de cáncer [19]. Este estudio comparó la aparición del síndrome del túnel carpiano en 19.825 mujeres que habían recibido al menos una receta de bifosfonato oral, frente a 39.650 mujeres no expuestas [19].

El síndrome del túnel carpiano se diagnosticó en 1,2% de las mujeres en el grupo de bifosfonatos frente al 0,8% de las mujeres en el grupo control. Tras ajustar por diversos factores de confusión, hubo un aumento estadísticamente significativo del riesgo de síndrome del túnel carpiano entre las mujeres expuestas a un bifosfonato, con un riesgo relativo de 1,4 (intervalo de confianza del 95% (IC95): 1,2-1,6) [19].

#### **Anticoagulantes**

El síndrome del túnel carpiano se ha descrito en pacientes tratados con anticoagulantes. De hecho, la compresión del nervio mediano puede deberse a un hematoma en la región de la muñeca por la que pasa el nervio mediano [21-23].

Una publicación japonesa notificó un caso de síndrome de túnel carpiano agudo atribuido a apixabán, en ausencia de cualquier traumatismo [21]. Otra publicación mencionó el mismo problema durante el tratamiento con rivaroxabán [22]. En la base de datos europea de farmacovigilancia aparecen algunas docenas de casos del síndrome del túnel carpiano atribuidos a anticoagulantes orales de acción directa (apixabán, dabigatrán, edoxabán, rivaroxabán) [23].

La heparina estuvo implicada en el desarrollo de síndrome del túnel carpiano tras formarse un hematoma en la región de la muñeca que se utilizó para la inserción de un catéter [24].

Se han observado casos de síndrome del túnel carpiano en pacientes tratados con warfarina que acababan de sufrir un traumatismo menor en la muñeca [25, 26].

#### **Fármacos antirretrovirales**

Se han descrito varios casos de síndrome del túnel carpiano relacionado con inhibidores de la proteasa del VIH. Se han propuesto varios mecanismos, como trastornos metabólicos o aumento de peso [27, 28].

El síndrome del túnel carpiano también se cita como efecto adverso, poco frecuente, de un inhibidor de la integrasa del VIH, raltegravir [29, 30].

#### **Y también**

Teriflunomida, un inmunosupresor empleado en algunas formas de esclerosis múltiple. El síndrome del túnel carpiano se notifica con frecuencia como efecto adverso de la teriflunomida [31]. En enero de 2019, el extracto de acceso público de la base de datos europea de farmacovigilancia enumeraba 26 casos de síndrome del túnel carpiano relacionado con teriflunomida [32].

Un equipo describió ocho pacientes que desarrollaron el síndrome del túnel carpiano durante un tratamiento que incluyó interleucina-2. Los síntomas aparecieron inmediatamente o poco después de la inyección de interleucina-2, y no parecieron ser dosis-dependientes. Los síntomas fueron moderados y se resolvieron de forma espontánea en las 48 horas posteriores a la retirada del fármaco [33]. Se han publicado otros dos casos de síndrome del túnel carpiano atribuidos a interleucina-2. Un paciente sintió dolor intenso en ambas manos, y el otro tuvo una sensación de hormigueo y dolor en una mano [34].

Los trastornos musculoesqueléticos y las neuropatías periféricas son efectos adversos conocidos de las fluoroquinolonas [35, 36]. Un estudio de casos y controles mostró una relación entre la exposición a una fluoroquinolona y el síndrome del túnel carpiano (sin comparación con otro antibiótico) [35, 37].

Se han notificado algunos casos de síndrome del túnel carpiano con beta-bloqueantes que se resolvieron espontáneamente entre 6 y 10 semanas después de la retirada del fármaco [38, 39].

Se han publicado dos casos de síndrome del túnel carpiano relacionados con disulfiram (empleado para reducir el consumo de alcohol). Los pacientes estaban asintomáticos entre 6 semanas y 3 meses después de la retirada del fármaco [40].

Las colagenasas derivadas del *Clostridium histolyticum* se comercializan para el tratamiento de la contractura de Dupuytren. Se han atribuido casos de síndrome del túnel carpiano a este tratamiento, como resultado de la inflamación en el sitio de inyección [41-43].

### En la práctica: en casos de síndrome del túnel carpiano tenga en cuenta a los fármacos

Al afrontar un caso de síndrome del túnel carpiano, lo mejor para el paciente es considerar el posible rol de un fármaco. Cuando un fármaco esté probablemente involucrado en el síndrome del túnel carpiano, su retirada es una de las opciones terapéuticas a considerar, dado que a menudo permite que los síntomas reviertan, evitando así el tratamiento quirúrgico.

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

Búsqueda bibliográfica hasta el 1 de febrero de 2019

### Referencias

1. Prescrire Rédaction "Syndrome du canal carpien" *Premiers Choix Prescrire*, Junio 2019: 4 páginas.
2. Kothari MJ et al. "Carpal tunnel syndrome: Etiology and epidemiology" *UptoDate*. www.uptodate.com acceso 29 de enero de 2019: 8 páginas.
3. Gorevic PD et al. "Musculoskeletal manifestations of amyloidosis" *UptoDate*. www.uptodate.com acceso 13 de noviembre de 2018: 10 páginas.
4. Prescrire Editorial Staff "Anastrozole: carpal tunnel syndrome" *Prescrire Int* 2016; 25 (175): 242.
5. Sestak I et al. "Aromatase inhibitor-induced carpal tunnel syndrome: results from the ATAC trial" *J Clin Oncol* 2009; 27 (30): 4961-4965.
6. Labidi S et al. "Aromatase inhibitor-induced carpal tunnel syndrome: prevalence in daily practice" *Cancer Chemother Pharmacol* 2016; 78 (6): 1311-1315.
7. Sabour MS et al. "The carpal tunnel syndrome: a new complication ascribed to the "pill"" *Am J Obstet Gynecol* 1970; 107 (8): 1265-1267.
8. Geoghegan JM et al. "Risk factors in carpal tunnel syndrome" *J Hand Surg Br* 2004; 29 (4): 315-320.
9. De Krom MC et al. "Risk factors for carpal tunnel syndrome" *Am J Epidemiol* 1990; 132 (6): 1102-1110.
10. EMA "European database of suspected adverse drug reaction reports. Levonorgestrel" Febrero 2019. www.adrreports.eu acceso 8 de marzo de 2019.
11. ANSM "RCP-Danatrol" 6 de agosto de 2018: 5 páginas.
12. Sikka A et al. "Carpal tunnel syndrome associated with danazol therapy" *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147 (1): 102-103.
13. Abreu A et al. "Challenges in the diagnosis and management of acromegaly: a focus on comorbidities" *Pituitary* 2016; 19 (4): 448-457.
14. Cohn L et al. "Carpal tunnel syndrome and gynaecomastia during growth hormone treatment of elderly men with low circulating IGF-I concentrations" *Clin Endocrinol* 1993; 39: 417-425.
15. Ong BC et al. "Bilateral carpal tunnel syndrome in a child on growth hormone replacement therapy: a case report" *Bull Hosp Joint Dis* 2001; 60 (2): 94-95.
16. Haidar RK et al. "Orthopedic complications related to growth hormone therapy in a pediatric population" *J Pediatr Orthop* 2011; 20 (1): 57-61.
17. Dickerman RD et al. "Bilateral median neuropathy and growth hormone use: a case report" *Arch Phys Med Rehabil* 2000; 81 (12): 1594-1595.
18. Caliandro P et al. "Adverse effects of GH self administration on peripheral nerve. A case report" *J Sports Med Phys Fitness* 2004; 44 (4): 441-443.
19. Carvajal A et al. "Carpal tunnel syndrome associated with oral bisphosphonates. A population-based cohort study" *PLoS One* 2016; 11 (1): e0146772. doi:10.1371/journal.pone.0146772.
20. ANSM "RCP-Acide alendronique Mylan" 29 de junio de 2017: 9 páginas.
21. Komura S et al. "Recurrent atraumatic acute carpal tunnel syndrome due to hematoma caused by distal radioulnar joint arthritis during anticoagulant treatment with apixaban" *Arch Orthop Trauma Surg* 2017; 137 (8): 1161-1164.
22. Hohendorff B et al. "Acute carpal tunnel syndrome due to spontaneous bleeding after taking rivaroxaban (Xarelto)" *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2016; 48 (3): 168-170.
23. EMA "European database of suspected adverse drug reaction reports, rivaroxaban" Febrero 2019. www.adrreports.eu acceso 8 de marzo de 2019.
24. Jue J et al. "Compartment syndrome of the hand: a rare sequela of transradial cardiac catheterization" *Tex Heart Inst J* 2017; 44 (1): 73-76.
25. Copeland J et al. "Acute carpal tunnel syndrome in a patient taking coumadin" *JTrauma* 1989; 29 (1): 131-132.
26. Black PRM et al. "Acute carpal tunnel syndrome as a complication of oral anticoagulant therapy" *J Hand Surg Br* 1997; 22 B (1): 50-51.
27. Sclar G "Carpal tunnel syndrome in HIV-1 patients: a metabolic consequence of protease inhibitor use?" *AIDS* 2000; 14 (3): 336-338.
28. Lima AL et al. "Osteoarticular complications related to HIV infection and highly active antiretroviral therapy" *Braz J Infect Dis* 2007; 11 (4): 426-429.
29. "Raltegravir". En: "British National Formulary" The Pharmaceutical Press. Londres. www.medicinescomplete.com acceso 29 de enero de 2019: 4 páginas.

30. EMA “SPC Isentress” 11 de junio de 2018: 165 páginas.
31. “Teriflunomide”. En: “British National Formulary” The Pharmaceutical Press. Londres. www.medicinescomplete.com acceso 29 de enero de 2019: 4 páginas.
32. EMA “European database of suspected adverse drug reaction reports. Teriflunomide” Febrero 2019. www.adrreports.eu acceso 8 de marzo de 2019.
33. Puduvalli VK et al. “Carpal tunnel syndrome associated with interleukin-2 therapy” *Cancer* 1996; 77 (6): 1189-1192.
34. Sikora SS et al. “Peripheral nerve entrapment: an unusual adverse event with high-dose interleukin-2 therapy” *Ann Oncol* 1996; 7 (5): 535-536.
35. Prescrire Rédaction “Fluoroquinolones: syndrome du canal carpien?” *Rev Prescrire* 2018; 38 (412): 110.
36. Prescrire Editorial Staff “Drug-induced peripheral neuropathies” *Prescrire Int* 2013; 22 (141): 208-212.
37. Cheng JZ et al. “Fluoroquinolone use and risk of carpal tunnel syndrome: a pharmacoepidemiologic study” *Clin Infect Dis* 2017; 65 (4): 684-686.
38. Emara MK and Saadah AM “The carpal tunnel syndrome in hypertensive patients treated with beta-blockers” *Postgrad Med J* 1988; 64: 191-192.
39. Anand KS et al. “Carpal tunnel syndrome with propranolol” *J Ass Phys India* 1993; 41 (5): 313.
40. Howard J “Arthritis and carpal tunnel syndrome associated with disulfiram (antabuse) therapy” *Arthritis Rheum* 1982; 25 (12): 1494-1496.
41. Shubnets V et al. “Carpal tunnel syndrome after Xiaflex injection for Dupuytren disease” *Plast Reconstr Surg* 2017; 139 (4): 1031-1032.
42. Prescrire Rédaction “Fiche E22b. Œdèmes médicamenteux en bref” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2019.
43. European Commission “SPC-Xiapex” 12 de diciembre de 2017: 58 páginas.

### Fenspirida: efectos adversos graves que tardaron mucho tiempo en tenerse en cuenta

*Rev Prescrire* 2019; 39 (427): 349-351

Traducido por Salud y Fármacos

#### Resumen

- La fenspirida comenzó a comercializarse en la década de 1970, en varios países para aliviar los síntomas asociados a enfermedades pulmonares (SyF: principalmente alivio de la tos).
- En los años 1990s y 2000 se asoció la fenspirida a casos de torsade de pointes y prolongación del intervalo QT. Los estudios in vitro y en animales confirmaron su potencial arritmogénico en 2019.
- También se han relacionado a la fenspirida con trastornos neuropsiquiátricos y reacciones de hipersensibilidad, incluyendo shock anafiláctico y erupción cutánea inducida por fármacos.
- La retirada de fenspirida del mercado europeo a principios de 2019 estaba justificada, ya que presenta un balance riesgo-beneficio desfavorable. La historia de la fenspirida es otro ejemplo de la lentitud de las compañías farmacéuticas y las agencias reguladoras en proteger a los pacientes.

A principios de 2019, la Agencia Francesa de Medicamentos y Productos Sanitarios (ANSM, por sus siglas en francés) suspendió el permiso de comercialización de medicamentos que contenían fenspirida, en respuesta a casos de torsade de pointes y prolongación del intervalo QT [1, 2].

Estos efectos adversos no se mencionaban en la ficha técnica de los medicamentos que contenían fenspirida [3]. La suspensión se adoptó a nivel europeo [4]. La fenspirida se había introducido en el mercado francés en la década de 1970 [5].

A finales de 2018, en Francia, la ficha técnica incluía su indicación para el “tratamiento de síntomas (tos y producción de esputo) de las enfermedades pulmonares”, debido a sus “propiedades antibroncoconstrictoras y anti-inflamatorias, que se cree que resultan de varios mecanismos interrelacionados” (nuestra traducción) [1, 3, 5, 6].

En 2007, la Autoridad Nacional de Sanidad de Francia (HAS) calificó su valor terapéutico como “insuficiente”, y los medicamentos que contenían fenspirida se eliminaron del registro a principios de 2018 [7]. Sin embargo, el uso de fenspirida había sido muy frecuente: en 2006 el Sistema Nacional de Seguridad Social de Francia reembolsó alrededor de 7 millones de envases [8].

¿Qué se sabe sobre los efectos adversos de fenspirida a principios de 2019? Este artículo revisa la información principal que se ha identificado en nuestra búsqueda bibliográfica.

#### Poca información publicada a pesar de llevar unos 40 años en el mercado

A principios de 2019 había muy poca información publicada disponible sobre los efectos adversos de fenspirida [4, 9].

En respuesta a la solicitud de *Prescrire*, la ANSM nos proporcionó la lista de informes de reacciones farmacológicas adversas relacionadas con fenspirida que el 1 de octubre de 2018 figuraban en la base de datos francesa de farmacovigilancia [10]. Esta lista nacional constaba de 525 informes, fechados desde 1986 hasta mediados de 2018. En 126 casos, la fenspirida fue el único fármaco sospechoso [10].

Solo analizamos los efectos adversos de la base de datos en los que se menciona una relación causal con fenspirida.

También consultamos la base de datos europea de farmacovigilancia, que se superpone en parte a la base de datos francesa.

#### Torsade de pointes y otros trastornos cardíacos

En un artículo de 1969 redactado por el grupo de investigación de Servier, la compañía farmacéutica que comercializaba el fármaco, se atribuyeron propiedades simpaticomiméticas a la fenspirida [11]. Estructuralmente, la fenspirida también se relaciona con las anfetaminas y las catecolaminas [9, 12]. Consecuentemente, los efectos cardíacos y neuropsiquiátricos eran plausibles.

**Informes de trastornos cardíacos.** La justificación de la ANSM para suspender el permiso de comercialización de medicamentos que contienen fenspirida se basa en el examen de un informe internacional de actualización periódica de seguridad (PSUR, por sus siglas en inglés) que cita cinco casos de prolongación QT, incluyendo tres casos de torsade de pointes [2]. En uno de estos tres casos, la prolongación del intervalo QT se repitió al reiniciar el tratamiento con fenspirida. La ANSM también cita dos casos de muerte súbita: en un caso, la fenspirida fue el único fármaco sospechoso; en el otro, el paciente estaba tomando otros dos fármacos conocidos por prolongar el intervalo QT.

La lista de 525 informes incluidos en la base de datos francesa de farmacovigilancia contiene tres casos de torsade de pointes, notificados en 1996, 2001 y 2005. La prolongación del intervalo QT se demostró en dos de estos casos [10]. Hay un caso de muerte súbita. Esta lista también incluye 63 casos de taquicardia, 12 de taquicardia sinusal, 32 de palpitaciones, cinco de extrasístoles, tres de fibrilación auricular y un infarto de miocardio. También hay tres informes de síncope, 23 de desmayo, seis de presión, dolor o malestar torácico y 14 de hipotensión [10].

El 15 de enero de 2019, los datos del extracto de la base de datos europea de farmacovigilancia que es de acceso público confirmaron este perfil de trastornos cardíacos, incluyendo 18 casos de síncope, 64 de taquicardia, 24 de palpitaciones, etc. [13].

**Datos corroborados en estudios in vitro y en cobayas.** En octubre de 2018, el Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC, por sus siglas en inglés) solicitó que Servier realizara un estudio in vitro sobre el potencial arritmogénico de la fenspirida (investigando la unión del canal hERG) y que le enviara los resultados en enero de 2019 [14].

En febrero de 2019, la ANSM señaló que este estudio mostraba que el fármaco tiene un efecto dosis-dependiente sobre los canales hERG [2]. También observó una prolongación del intervalo QT dosis-dependiente en un estudio de los efectos de la fenspirida en corazones de cobayas [2].

### Trastornos neuropsiquiátricos

La lista de 525 informes incluidos en la base de datos francesa de farmacovigilancia contiene 28 casos de somnolencia, 19 de mareos, 11 de confusión, siete de agitación, diez de alucinaciones visuales, sensoriales o auditivas (incluyendo dos casos en niños), ocho de cefalea y tres de trastornos visuales (un caso de trastornos visuales, otro de visión borrosa y uno de midriasis) [10].

El 15 de enero de 2019, el extracto de acceso público de la base de datos europea de farmacovigilancia incluía efectos neuropsiquiátricos como acúfenos, mareos, alucinaciones, ansiedad y ataques de pánico [13]. A fines de 2018, el PRAC solicitó a los titulares de las autorizaciones de comercialización de la fenspirida que entregaran una revisión de los casos de ansiedad y ataques de pánico [14].

### Angioedema, síndrome de Stevens-Johnson y otras reacciones

### de hipersensibilidad

Los 525 informes que en octubre de 2018 figuraban en la base de datos francesa de farmacovigilancia incluyen varios trastornos cutáneos: urticaria (54 casos), varias erupciones (40 casos), exantema (4 casos), eritema (14 casos), prurito (31 casos), erupción inducida por fármacos (8 casos) y erupción fija por fármacos (5 casos) [10].

Algunas de las reacciones notificadas fueron particularmente graves: 10 casos de shock anafiláctico o reacción de tipo anafiláctico, ocho de angioedema, dos de reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), cinco de síndrome de Stevens-Johnson y uno de necrólisis epidérmica tóxica, seis de erupción ampollosa, dos de pustulosis exantemática generalizada aguda, y 8 de púrpura [10].

El 15 de enero de 2019, los informes de trastornos cutáneos de la base de datos europea incluían: angioedema (15 casos), síndrome de Stevens-Johnson (4 casos) y shock anafiláctico o reacción de tipo anafiláctico (6 casos) [13]. A finales de 2018, el PRAC solicitó a los titulares de los permisos de comercialización que proporcionaran una revisión de los efectos adversos cutáneos graves [14].

### También trastornos hepáticos y musculares

Entre los 525 informes incluidos en la base de datos francesa hay 11 casos de trastornos hepáticos. También hay siete casos de dolor muscular, debilidad o rigidez, así como dos casos de calambres y uno de mialgia con elevación de la creatina quinasa [10].

Las bases de datos francesa y europea contienen informes de disnea, broncoespasmo y dificultades respiratorias, pero dado que la fenspirida se empleó en pacientes con trastornos respiratorios sintomáticos, el papel del fármaco es difícil de evaluar [10, 13].

### Sobredosis con consecuencias graves

Según la ficha técnica francesa de 2018, “dada la experiencia con sobredosis de fenspirida (dosis de hasta 2.320 mg), los signos y síntomas incluyen somnolencia o agitación, náuseas, vómitos y taquicardia sinusal” [3, 6].

El Centro de Toxicovigilancia y Control de Intoxicaciones de Nancy, Francia, notificó un caso de intoxicación aguda en un niño de tres años expuesto a 145 mg / kg de fenspirida (aproximadamente 36 veces la dosis recomendada en la ficha técnica). Provocó agitación, convulsiones tónico-clónicas generalizadas, somnolencia y posteriormente coma, vómitos, hiperglucemia e hipocalcemia moderada. El niño se recuperó sin secuelas [3, 6, 15].

### Teratogénico en animales

En estudios en ratas y conejos se ha demostrado que a dosis altas (15 y 25 veces la dosis máxima recomendada en humanos, respectivamente) la fenspirida es teratogénica (paladar hendido) [3, 6, 16].

Se han notificado casos de espina bífida en recién nacidos expuestos a fenspirida en el útero [17].

Durante el segundo o tercer trimestre del embarazo o cerca del

nacimiento, el feto está expuesto a los efectos adversos de la fenspirida, y puede surgir arritmia fetal.

### En la práctica: la retirada de fenspirida está completamente justificada

Los efectos adversos graves de la fenspirida son desproporcionados, dada su eficacia incierta como tratamiento sintomático para dolencias menores.

A principios de 2019, Servier informó a la ANSM sobre su intención de retirar la fenspirida del mercado, ya que la compañía misma consideraba que el balance riesgo-beneficio del fármaco era desfavorable [2].

La historia de fenspirida, introducida en el mercado en la década de 1970, en la década de 1990 y 2000 se asoció a informes de torsade de pointes y prolongación del intervalo QT, en 2007 se calificó como de valor terapéutico “insuficiente”, en 2019 los estudios in vitro y en animales mostraron su potencial arritmogénico, es otra ilustración de la lentitud de las compañías farmacéuticas y las agencias reguladoras para proteger a los pacientes.

Revisión producida de forma colectiva por el Equipo Editorial: sin conflictos de intereses

Búsqueda bibliográfica y metodología hasta el 2 de abril de 2019

### Referencias

1. ANSM “Lettre aux professionnels de santé. Fenspiride (Pneumorel 80 mg, comprimé enrobé et Pneumorel 0,2 pour cent, sirop): Suspension des autorisations de mise sur le marché le 8 février 2019” Febrero 2019: 2 páginas.
2. ANSM “Fenspiride - Rationale for the triggering of procedure under Article 107i of Directive 2001/83/EC on fenspiride - Public assessment report” Febrero 2019: 7 páginas.

3. ANSM “RCP-Pneumorel 80 mg comprimé” 19 de octubre de 2018: 4 páginas.
4. EMA “Suspension of fenspiride medicines due to potential risk of heart rhythm problems” 15 de febrero de 2019: 2 páginas.
5. “Vialespan”. En: “Dictionnaire Vidal” Vidal, Issy-les-Moulineaux 1971.
6. ANSM “RCP-Pneumorel 0,2 pour cent, sirop” 19 de octubre de 2018: 5 páginas.
7. Prescrire Rédaction “69 baisses de taux de remboursement” *Rev Prescrire* 2007; 27 (280): 98.
8. “Médicaments remboursés par le régime général au cours des années 2002 à 2007” Edición Abril 2008: 4 páginas.
9. “Fenspiride”. En: “Martindale The Complete Drug Reference” The Pharmaceutical Press, Londres. [www.medicinescomplete.com](http://www.medicinescomplete.com) acceso 18 de febrero de 2019: 2 páginas.
10. ANSM “Courrielà Prescrire avec interrogation du système national de pharmacovigilance” 19 de octubre de 2018: 64 páginas.
11. Le Douarec JC et al. “Étude pharmacologique du chlorhydrate de phénéthyl-8-oxa-1-diaza-3,8-spiro(4,5)décanone-2 ou fenspiride (JP 428)” *Arzneimittelforschung* 1969; 19 (8): 1263-1271.
12. Kirkiacharian S “Fenspiride (chlorhydrate): Pneumorel”. En: Guide de chimie médicinale et médicaments: Conception, structure, synthèse, pharmacochimie, modé’ action et activité des médicaments Editions TEC & DOC 2010: 868 páginas.
13. EMA “Suspected adverse drug reaction reports for substances - Fenspiride” 2019. [www.adrreports.eu](http://www.adrreports.eu) acceso 15 de enero de 2019.
14. EMA “Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on the meeting on 29-31 October 2018” 29 de noviembre de 2018: 80 páginas.
15. Infotox: Bulletin de la Société de Toxicologie Clinique 2010; 34: 20 páginas.
16. CRAT “Fenspiride” 17 de febrero de 2016. [www.lecrat.fr](http://www.lecrat.fr) acceso 19 de septiembre de 2018: 1 página.
17. FAERS “Adverse Events Reporting System (FAERS) Public Dashboard. Fenspiride” actualización 30 de junio de 2018. [www.fis.fda.gov/sense/app](http://www.fis.fda.gov/sense/app) acceso 27 de septiembre de 2018.

### Asociaciones entre la prescripción de macrólidos durante el embarazo y eventos adversos niños en el Reino Unido: estudio de cohorte poblacional (*Associations between macrolide antibiotics prescribing during pregnancy and adverse child outcomes in the UK: population based cohort study*)

*BMJ* 2020;368:m331 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m331>

Traducido por Salud y Fármacos

### Resumen

**Objetivo** Evaluar la asociación entre la prescripción de antibióticos macrólidos durante el embarazo y la presencia en los niños de malformaciones graves, parálisis cerebral, epilepsia, déficit de atención por hiperactividad y trastorno del espectro autista.

**Diseño:** Estudio de cohorte de base poblacional.

**Lugar:** La base de datos (Datalink) para la investigación de la práctica clínica del Reino Unido.

**Participantes.** La cohorte del estudio incluyó a 104.605 niños nacidos entre 1990 y 2016 a cuyas madres se les había recetado macrólidos en monoterapia (eritromicina, claritromicina o azitromicina) o una monoterapia con penicilina entre la cuarta semana de gestación y el parto. Las dos cohortes de control negativo consistieron en 82.314 niños a cuyas madres se les recetaron macrólidos o penicilinas antes de la concepción, y

53.735 niños que eran hermanos de los incluidos en la cohorte del estudio.

**Medidas principales de resultado.** Riesgo de sufrir cualquier malformación grave y malformaciones graves específicas (del sistema nervioso, cardiovascular, gastrointestinal, genital y urinario) tras recibir una prescripción de macrólidos o penicilinas durante el primer trimestre (entre cuatro y la 13 semana de gestación), el segundo y tercer trimestre (desde la semana 14 de gestación al nacimiento), o durante cualquier trimestre del embarazo. Además, los riesgos de parálisis cerebral, epilepsia, déficit de atención por hiperactividad y el trastorno de espectro autista.

**Resultados.** Se registraron malformaciones importantes en 186 de 8.632 niños (21,55 por 1.000) cuyas madres recibieron macrólidos y 1.666 de 95.973 niños (17,36 por 1.000) cuyas madres recibieron penicilinas durante el embarazo. La prescripción de macrólidos durante el primer trimestre se asoció con un mayor riesgo de cualquier malformación importante en

comparación con la penicilina (27,65 v 17,65 por 1000, cociente de riesgo ajustado 1,55, intervalo de confianza del 95% 1,19 a 2,03) y específicamente malformaciones cardiovasculares (10,60 v 6,61 por 1.000, 1,62, 1,05 a 2,51). La prescripción de macrólidos en cualquier trimestre se asoció con un mayor riesgo de malformaciones genitales (4,75 v 3,07 por 1.000, 1,58, 1,14 a 2,19, principalmente hipospadias). La eritromicina en el primer trimestre se asoció con un mayor riesgo de cualquier malformación grave (27,39 v 17,65 por 1000, 1,50, 1,13 a 1,99). No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas para otras malformaciones específicas de otros sistemas ni para trastornos de desarrollo neurológico. Los resultados se consideran robustos ya que no cambiaron después del análisis de sensibilidad.

**Conclusiones.** La prescripción de antibióticos macrólidos durante el primer trimestre del embarazo se asoció con un mayor riesgo de cualquier malformación importante y específicamente malformaciones cardiovasculares en comparación con las penicilinas. La prescripción de macrólidos en cualquier trimestre se asoció con un mayor riesgo de malformaciones genitales. Estos hallazgos muestran que los macrólidos deben usarse con precaución durante el embarazo y, si es posible, se deben recetar antibióticos alternativos hasta que haya más investigación disponible.

Registro de prueba ClinicalTrials.gov NCT03948620

### Un estudio refuerza la evidencia de que la terapia hormonal menopáusica se asocia con el cáncer de seno

*(Study bolsters evidence linking menopausal hormone therapy to breast cancer)*

*Worst Pills Best Pills Newsletter*, marzo 2020

[https://www.worstpills.org/member/newsletter.cfm?n\\_id=1320&eType=EmailBlastContent&Id=1cea3d63-f5a1-4272-8d7e-53b7e1b96cbb](https://www.worstpills.org/member/newsletter.cfm?n_id=1320&eType=EmailBlastContent&Id=1cea3d63-f5a1-4272-8d7e-53b7e1b96cbb)

Traducido por Salud y Fármacos

La menopausia, el cese permanente del ciclo menstrual en la mujer, se asocia con una disminución natural de los niveles de las hormonas sexuales femeninas conocidas como estrógeno y progesterona. Las mujeres estadounidenses alcanzan la menopausia a la edad promedio de 51 años y se espera que vivan, en promedio, aproximadamente 30 años más [1]

Al disminuir los niveles de hormonas, algunas mujeres experimentan síntomas posmenopáusicos, incluyendo sofocos, sudores nocturnos y dificultad para dormir, así como atrofia vaginal o vulvar y adelgazamiento de los huesos (osteoporosis). Algunas mujeres se sienten incómodas con estos síntomas y buscan tratamientos para aminorarlos.

La FDA ha aprobado medicamentos hormonales sintéticos, conocidos como terapia hormonal para la menopausia (en lo sucesivo, "terapia hormonal"), para tratar los síntomas posmenopáusicos de moderados a graves y la atrofia vaginal o vulvar, y para prevenir (pero no tratar) la osteoporosis menopáusica [2]. No todos los productos que se utilizan en la terapia hormonal se han aprobado para los tres usos. Los medicamentos aprobados para la terapia hormonal incluyen medicamentos solo a base de estrógenos (como estradiol [Vagifem y otros] y estrógenos esterificados [Menest]), medicamentos solo con progestina (como medroxiprogesterona [Provera]) y medicamentos combinados con estrógenos y progestina (como estrógenos conjugados y medroxiprogesterona [Prefase, Prempro]) [3].

El etiquetado/ ficha técnica aprobada por la FDA para todos estos productos indica que deben usarse en la dosis efectiva más baja y durante el menor tiempo posible porque se asocian con varios riesgos graves [4]. Uno de ellos es el cáncer de seno.

Aunque investigaciones anteriores habían documentado que la terapia hormonal aumenta el riesgo de cáncer de seno, había poca evidencia sobre si este riesgo difiere según el tipo de terapia hormonal y cómo este riesgo evoluciona con el tiempo.

Recientemente, un gran estudio que abordó estas preguntas demostró que cuanto más tiempo se usa todo tipo de terapia hormonal (excepto el estrógeno vaginal, como la crema vaginal de estradiol [Estrace]), mayor es el riesgo de cáncer de seno invasivo (cáncer de seno que se propaga a los alrededores del tejido mamario). También descubrió que la terapia hormonal combinada se asocia con un mayor riesgo de cáncer de seno que la terapia solo con estrógenos. El estudio fue dirigido por investigadores del Reino Unido y fue publicado en la edición de *The Lancet* del 28 de septiembre de 2019.

#### El estudio de *The Lancet* [5]

Los investigadores agruparon datos de 58 estudios que se habían realizado en países desarrollados y se publicaron entre 1992 y 2018. En conjunto, el nuevo estudio incluyó datos a largo plazo sobre casi 110.000 mujeres de peso promedio que desarrollaron cáncer de mama invasivo cuando tenían una edad promedio de 65 años. La mitad de esas mujeres habían usado terapia hormonal para la menopausia. Los investigadores examinaron todos los tipos de terapia hormonal (incluyendo la oral, transdérmica y vaginal). En estos estudios, la edad promedio en que las mujeres comenzaron a usar la terapia hormonal fue de 50 años.

Los investigadores descubrieron que todos los tipos de terapia hormonal, excepto las cremas vaginales de estrógeno se asociaron con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama invasivo cuando compararon usuarias y no usuarias de esta terapia con características similares (la similitud se basó en la participación en el mismo estudio, así como similitudes de peso, edad, consumo de alcohol y antecedentes familiares de cáncer de mama). En particular, el riesgo de cáncer de seno fue mayor entre las tratadas con medicamentos combinados de estrógeno y progestina que entre las que recibieron medicamentos con estrógeno solo, particularmente si consumían progestina diariamente en lugar de hacerlo de forma intermitente.

Aunque los investigadores detectaron poco riesgo de cáncer de seno tras menos de un año de terapia hormonal, hubo un aumento

claro de riesgo tras consumir terapia hormonal entre uno y cuatro años, y riesgos progresivamente mayores con su uso más prolongado.

Los investigadores compararon a las usuarias de la terapia hormonal con un peso promedio con las no usuarias de terapia hormonal con un peso medio similar y estimaron el número de mujeres que desarrollarían cáncer de seno invasivo a los 20 años como resultado de la terapia hormonal (empezado a los 50 años). Proyectaron que después de cinco años de uso de la terapia hormonal, habría un caso adicional de cáncer de mama invasivo por cada 50 mujeres que utilizaran estrógeno y progestina diariamente, un caso adicional por cada 70 mujeres que usaran estrógeno y progestina intermitente y un caso adicional por cada 200 mujeres que usaran terapia hormonal con estrógenos.

Los investigadores también estimaron que el riesgo de cáncer de seno asociado con el uso de terapia hormonal durante 10 años (a partir de los 50 años) en mujeres de peso promedio es aproximadamente dos veces mayor que el riesgo cuando la terapia hormonal se usa durante cinco años. Según los investigadores, en general, alrededor de un millón de los 20 millones de casos de cáncer de seno diagnosticados en países occidentales desde 1990 se asociaron a la terapia hormonal.

### Otros riesgos de la terapia hormonal

Todos los tipos de terapia hormonal pueden causar reacciones alérgicas graves, coágulos de sangre (en las piernas, los pulmones o los ojos), presión arterial alta, accidente cerebrovascular, enfermedad de la vesícula biliar o niveles altos de triglicéridos en la sangre que podrían provocar pancreatitis (inflamación del páncreas), demencia en mujeres de 65 años o más y problemas hepáticos [6]. Los medicamentos que contienen progestina también aumentan el riesgo de ataques cardíacos.

Los medicamentos con estrógeno solo aumentan el riesgo de cáncer de endometrio (revestimiento del útero) entre las mujeres que aún tienen útero. Por lo tanto, las mujeres con útero que usan estos medicamentos también deben tomar un progestágeno para prevenir este cáncer. La terapia hormonal no debe usarse en mujeres con sangrado vaginal inusual; aquellas que tienen o tuvieron cáncer de seno o de útero; y aquellas con antecedentes de coágulos sanguíneos, trastornos hemorrágicos, ataques cardíacos, problemas hepáticos o derrames cerebrales.

### Lo que puede hacer

Si usted es una mujer que está considerando la terapia hormonal para tratar los molestos síntomas posmenopáusicos, analice los beneficios y riesgos de estos medicamentos con su médico. Si decide utilizar la terapia hormonal, tome la dosis efectiva más baja del medicamento aprobado por la FDA durante el menor tiempo posible. No tome productos compuestos de terapia hormonal (incluidos los que contienen estriol) para tratar los síntomas de la menopausia porque la FDA no los ha ni estudiado ni aprobado [7].

Si sus síntomas posmenopáusicos más molestos tienen que ver con la atrofia vaginal o vulvar, podría probar si los estrógenos vaginales le ayudan a controlar estos síntomas, porque no aumentan el riesgo de cáncer de seno.

No use ospemifeno (Osphena) para tratar el dolor de moderado a intenso asociado a la actividad sexual que se deriva de los cambios vaginales que ocurren con la menopausia porque este medicamento puede desencadenar o aumentar los sofocos y puede aumentar el riesgo de cáncer uterino [8].

No tome paroxetina (Brisdelle) para tratar los sofocos porque no hay suficiente evidencia de que aporte beneficios significativos [9]

Mantenga un estilo de vida saludable después de la menopausia, lo que incluye mantener un peso saludable y hacer ejercicio, para optimizar su salud.

### Referencias

1. U.S. Preventive Services Task Force. Hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions in postmenopausal women: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2017;318(22):2224-2233.
2. Pfizer Inc. Label: conjugated estrogens and medroxyprogesterone (PREMPRO). August 2018. [https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?set\\_id=3aff3442-641c-4639-8273-cf0347d8e4c8&type=display](https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?set_id=3aff3442-641c-4639-8273-cf0347d8e4c8&type=display). Accessed January 3, 2020.
3. Food and Drug Administration. Menopause: Medicines to help you. August 22, 2019. <https://www.fda.gov/consumers/free-publications-women/menopause-medicines-help-you>. Accessed January 3, 2020.
4. Pfizer Inc. Label: conjugated estrogens and medroxyprogesterone (PREMPRO). August 2018. [https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?set\\_id=3aff3442-641c-4639-8273-cf0347d8e4c8&type=display](https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?set_id=3aff3442-641c-4639-8273-cf0347d8e4c8&type=display). Accessed January 3, 2020.
5. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: Individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet*. 2019;394(10204):1159-1168.
6. Food and Drug Administration. Menopause: Medicines to help you. August 22, 2019. <https://www.fda.gov/consumers/free-publications-women/menopause-medicines-help-you>. Accessed January 3, 2020.
7. Food and Drug Administration. Menopause and hormones common questions. December 5, 2019. <https://www.fda.gov/consumers/free-publications-women/menopause-hormones-common-questions>. Accessed January 3, 2020.
8. Risks of ospemifene for menopause-related pain during intercourse. *Worst Pills, Best Pills News*. June 2014. [https://www.worstpills.org/member/newsletter.cfm?n\\_id=903](https://www.worstpills.org/member/newsletter.cfm?n_id=903). Accessed January 3, 2020.
9. Carome MA, Almashat S, Wolfe S., Public Citizen's Health Research Group. Testimony before the FDA's Advisory Committee on Reproductive Health Drugs on new drug application (NDA) 204-516, paroxetine mesylate capsules for treatment of vasomotor symptoms associated with menopause. <https://www.citizen.org/wp-content/uploads/migration/2100.pdf>. Accessed January 3, 2020.

**Public Citizen insta a la FDA a prohibir los medicamentos para prevenir el parto prematuro***(Public Citizen urges FDA to ban medication used to prevent preterm birth)**Worst Pills Best Pills Newsletter, marzo de 2020*[https://www.worstpills.org/member/newsletter.cfm?n\\_id=1322&eType=EmailBlastContent&eId=1cea3d63-f5a1-4272-8d7e-53b7e1b96cbb](https://www.worstpills.org/member/newsletter.cfm?n_id=1322&eType=EmailBlastContent&eId=1cea3d63-f5a1-4272-8d7e-53b7e1b96cbb) (\$\$\$)

Traducido por Salud y Fármacos

En 2011, la FDA aprobó el inyectable de caproato de hidroxiprogesterona (Makena), una hormona sintética, para prevenir el parto prematuro en mujeres con antecedentes de parto prematuro espontáneo [1]. El 8 de octubre de 2019, Public Citizen y un experto en medicina materno-fetal solicitaron a la FDA que retirara Makena del mercado porque la evidencia de un ensayo clínico que se acaba de concluir demuestra que no es efectivo.

El parto prematuro, que se define como el nacimiento antes de las 37 semanas de embarazo [2] es un problema importante de salud pública que en EE UU afecta a uno de cada diez bebés [3]. Los bebés que nacen demasiado prematuramente pueden experimentar discapacidad de por vida, retrasos de desarrollo e incluso la muerte [4].

**Preocupaciones sobre la efectividad de Makena antes de su aprobación**

La FDA aprobó inicialmente la hidroxiprogesterona, bajo la marca Delalutin, en 1956 para tratar varias afecciones ginecológicas y obstétricas distintas, incluyendo el tratamiento del aborto espontáneo habitual o las amenazas de aborto [5]. Sin embargo, en 1973, la FDA había concluido que este medicamento no era efectivo para este o cualquier otro problema relacionado con el embarazo [6].

En el 2000, a solicitud de su fabricante Bristol-Myers Squibb, la FDA retiró la aprobación de Delalutin porque no se había comercializado durante varios años [7]. Sin embargo, la hidroxiprogesterona siguió estando disponible en las farmacias que la preparaban bajo una supervisión limitada de la FDA.

En 2011, la FDA volvió a aprobar la hidroxiprogesterona, bajo la marca Makena, únicamente para reducir el riesgo de parto prematuro en ciertas mujeres de alto riesgo, utilizando el proceso de aprobación acelerada. Este proceso permite que la FDA acelere la aprobación de un medicamento nuevo cuya seguridad y eficacia se ha estudiado para tratar una enfermedad o afección grave o potencialmente mortal y que probablemente brinde a los pacientes más beneficios terapéuticos (clínicos) que las terapias existentes.

El proceso de aprobación acelerada permite que la FDA apruebe un medicamento en función de su efecto sobre medidas de impacto indirectas o en base a resultados que indican que es razonablemente probable que aporte un beneficio clínico significativo. Pero para que un medicamento aprobado por la vía de acelerada, la FDA puede exigir que el fabricante realice posteriormente otro ensayo (conocido como ensayo poscomercialización) para verificar que el medicamento aporta un beneficio clínico significativo. Si el ensayo poscomercialización requerido no muestra tal beneficio, la FDA puede retirar la aprobación del medicamento.

En gran medida, la aprobación acelerada de Makena por parte de la FDA en 2011 se basó en la evidencia de un único ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo que tenía muchos problemas. Los resultados del ensayo, que fue financiado por los Institutos Nacionales de Salud (NIH), se publicaron en 2003 en el *New England Journal of Medicine* [8].

El ensayo incluyó a 463 mujeres que habían tenido antecedentes de parto prematuro espontáneo entre 15 semanas y 20 semanas, y tres días de embarazo. El ensayo se realizó en 19 centros médicos de EE UU. Dos tercios de las mujeres se asignaron aleatoriamente para recibir inyecciones semanales de hidroxiprogesterona y un tercio recibió inyecciones semanales de un placebo. Estas inyecciones continuaron hasta que las mujeres dieron a luz a sus bebés o alcanzaron las 36 semanas de embarazo. La medida primaria de impacto fue el parto prematuro antes de las 37 semanas de embarazo, que es una medida indirecta.

El ensayo financiado por los NIH documentó una disminución significativa en las tasas de nacimientos prematuros antes de las 37 semanas de embarazo entre las mujeres que recibieron hidroxiprogesterona en comparación con las tratadas con placebo.

Sin embargo, un experto en estadísticas de la FDA planteó serias preocupaciones por el diseño y la implementación del ensayo financiado por los NIH [9]. Por ejemplo, el experto estadístico señaló que el ensayo no fue diseñado para evaluar si se debía aprobar el medicamento y que el parto prematuro antes de las 37 semanas de embarazo no era un criterio indirecto de valoración apropiado para establecer si el medicamento es efectivo en reducir los problemas de salud y la tasa de muerte fetal y neonatal (del recién nacido), que son las principales medidas clínicas de impacto relacionadas con el parto prematuro. El experto en estadística se opuso en repetidas ocasiones a la aprobación de Makena porque los datos de ese ensayo no habían aportado pruebas convincentes de que el medicamento fuera efectivo.

Además, una gran mayoría (16 de 21 miembros) de un comité asesor de la FDA que se convocó en 2006 para considerar si la agencia debía aprobar Makena concluyó que una reducción en la tasa de partos prematuro antes de las 37 semanas de embarazo no era una medida indirecta adecuada para predecir la reducción de los problemas de salud fetales y neonatales [10].

A pesar de estas preocupaciones, la FDA finalmente aprobó Makena, pero exigió que el fabricante del medicamento hiciera un ensayo clínico poscomercialización para confirmar que el medicamento proporciona un beneficio clínicamente significativo.

### El ensayo poscomercialización no muestra ningún beneficio

El ensayo clínico poscomercialización requerido, que no se completó hasta más de siete años después de que se aprobara el medicamento, no pudo demostrar que Makena proporcionara un beneficio clínicamente significativo. El ensayo incluyó a unas 1.700 mujeres embarazadas con antecedentes de parto prematuro espontáneo, el 75% de las cuales residían fuera de EE UU [11]. El diseño del ensayo poscomercialización fue similar, pero significativamente mejor que el que se realizó antes de su aprobación. En particular, las medidas primarias de impacto fueron el parto prematuro antes de las 35 semanas de embarazo y, lo más importante, una medida general de los problemas de salud neonatal y muerte [12].

El 8 de marzo de 2019, AMAG Pharmaceuticals, el fabricante actual de Makena, anunció los resultados clave del ensayo poscomercialización: no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos hidroxiprogesterona y placebo en la tasa de nacimientos prematuros antes de las 35 semanas de embarazo ni en la tasa de problemas generales de salud neonatal y muerte [13]. El estudio tampoco detectó diferencias entre ambos grupos en las tasas de otros resultados adversos del embarazo, como aborto espontáneo y muerte fetal, o las tasas de parto prematuro antes de las 32 o 37 semanas de embarazo [14].

### Solicitud de Public Citizen y otras acciones

El 8 de octubre de 2019, Public Citizen y el Dr. Adam Urato, experto en medicina materno-fetal, solicitaron a la FDA que retirara la aprobación de Makena [15]. En nuestra petición, enfatizamos que en 2011 la FDA no debería haber aprobado el medicamento por la vía acelerada debido a los fallos graves identificados en el diseño y la implementación del ensayo previo a la comercialización que financió el NIH. También argumentamos que el fracaso del ensayo poscomercialización, mucho más grande y mejor diseñado para mostrar algún beneficio clínico significativo de Makena, exigía su retirada del mercado. Afirmamos que era inconcebible que la FDA hubiera aprobado Makena si los resultados del ensayo poscomercialización hubieran estado disponibles antes de su aprobación.

El 29 de octubre, Public Citizen testificó en una reunión de un comité asesor de la FDA que se convocó para considerar si Makena debería permanecer en el mercado. Instamos al comité a recomendar que la FDA retirara a Makena del mercado porque faltan pruebas sustanciales que demuestren que el medicamento es efectivo para prevenir el parto prematuro y las complicaciones del parto prematuro [16].

La mayoría del comité (nueve de 16 miembros) votó a favor de sacar a Makena del mercado. Una gran mayoría del comité (13 miembros) también votó que el ensayo poscomercialización no logró verificar que Makena proporcionara beneficios clínicos significativos en términos de reducción de los problemas de salud neonatal y muerte. Finalmente, el comité acordó por unanimidad que no había evidencia sustancial que mostrara que Makena reduce el riesgo de parto prematuro. Aunque las recomendaciones de los comités asesores no son vinculantes, la FDA generalmente las sigue. Hasta este momento, la FDA no ha respondido a nuestra solicitud.

### Lo que puede hacer

Si está embarazada y tiene antecedentes de parto prematuro espontáneo, no tome Makena ni ningún producto que contenga hidroxiprogesterona. En su lugar, hable con su médico sobre formas de mitigar su riesgo de parto prematuro.

### Referencias

1. Food and Drug Administration. Letter to Hologic, Inc. February 3, 2011. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/apletter/2011/021945s000ltr.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/apletter/2011/021945s000ltr.pdf). Accessed January 9, 2020.
2. World Health Organization. Preterm birth. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>. Accessed January 9, 2020.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Preterm birth. October 21, 2020. <https://www.cdc.gov/reproductivehealth/maternalinfanthealth/pretermbirth.htm>. Accessed January 9, 2019.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Preterm Birth. October 21, 2019. <https://www.cdc.gov/reproductivehealth/maternalinfanthealth/pretermbirth.htm>. Accessed January 9, 2020.
5. Food and Drug Administration. Office director memo for NDA 021945. February 3, 2011. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2011/021945Orig1s000ODMemo.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/021945Orig1s000ODMemo.pdf). Accessed January 9, 2020.
6. Food and Drug Administration. Medroxyprogesterone, acetate; norethindrone; norethindrone acetate; progesterone; and hydroxyprogesterone acetate: Follow-up. *Federal Register*. October 10, 1973. 38(195):27947-27949.
7. Food and Drug Administration. Lilly Research Laboratories et al.; withdrawal of approval of 28 new drug applications. *Federal Register*. September 13, 2000. 65(178):55264-55265.
8. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Eng J Med*. 348(24):2379-2385
9. Food and Administration. Statistical review(s) of NDA 21945. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2011/021945Orig1s000StatR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/021945Orig1s000StatR.pdf). Accessed January 9, 2020.
10. Food and Drug Administration. Summary minutes of the Advisory Committee for Reproductive Health Drugs. August 29, 2006. <https://wayback.archiveit.org/7993/20170404053134/https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/minutes/2006-4227M1.pdf>. Accessed January 9, 2020.
11. ClinicalTrials.gov. Confirmatory study of 17P versus vehicle for the prevention of preterm birth in women with a previous singleton spontaneous preterm delivery (PROLONG). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01004029>. Accessed January 9, 2020.
12. AMAG Pharmaceuticals Inc. AMAG Pharmaceuticals announces topline results from the PROLONG trial evaluating MAKENA (hydroxyprogesterone). March 8, 2019. <https://www.amagpharma.com/news/amag-pharmaceuticals-announces-topline-results-from-the-prolong-trial-evaluating-makena-hydroxyprogesterone-caproate-injection/>. Accessed December 12, 2019.
13. AMAG Pharmaceuticals. AMAG Pharmaceuticals announces topline results from the PROLONG trial evaluating Makena (hydroxyprogesterone caproate injection). AMAG Pharma. March 8, 2019. <https://www.amagpharma.com/news/amag-pharmaceuticals-announces-topline-results-from-the-prolong-trialevaluating-makena-hydroxyprogesterone-caproate-injection/>. Accessed January 9, 2020.
14. Food and Drug Administration. FDA briefing document for the October 29, 2019, meeting of the Bone, Reproductive, and Urologic Drugs Advisory Committee. <https://www.fda.gov/media/132003/download>. Accessed January 9, 2020.

15. Public Citizen. Petition to the FDA to withdraw approval of Makena from the market. October 8, 2019. <https://www.citizen.org/wp-content/uploads/2493.pdf>. Accessed January 9, 2020.
16. Public Citizen. Testimony before the FDA's Bone, Reproductive and Urologic Drugs Advisory Committee regarding

hydroxyprogesterone caproate (Makena). October 29, 2019. <https://www.citizen.org/article/testimony-before-the-fdas-bone-reproductive-and-urologic-drugs-advisory-committee-regarding-hydroxyprogesterone-caproate-makena/>. Accessed January 9, 2020.

### Fluoroquinolonas: restringir cada vez más su utilización

*Revue Prescrire* 2019; 427:343-344

Traducido por Salud y Fármacos

- Tras una reevaluación europea de los fármacos de la familia de las fluoroquinolonas, se ha reforzado la información sobre sus efectos adversos de larga duración y se han restringido sus indicaciones.

Las fluoroquinolonas forman un grupo relativamente homogéneo de antibióticos de amplio espectro, que generalmente son efectivos para tratar infecciones sistémicas [1]. En Francia, el 3 de abril de 2019 había seis fluoroquinolonas de administración oral o parenteral: ciprofloxacino, lomefloxacino, moxifloxacino, norfloxacino, ofloxacino y uno de sus isómeros, y levofloxacino. Antes de la llegada de las fluoroquinolonas, las quinolonas de primera generación, como la flumequina, se empleaban en infecciones del tracto urinario [1].

**Un perfil de efectos adversos cada vez peor.** Los efectos adversos de las fluoroquinolonas que se conocen desde principios de la década de los 90s incluyen: tendinopatías y rotura de tendones, debido a que su administración se ha asociado con daño a las fibras de colágeno (incluyendo cuando se administran como gotas óticas o después de una sola dosis) [1, 2]. En 2016, la FDA restringió su uso al documentarse trastornos musculoesqueléticos (daño y dolor muscular, articular o tendinoso) que persistieron tras la interrupción del tratamiento con una fluoroquinolona. Después de 2010 se revelaron otros efectos adversos graves: desprendimiento de retina y aneurisma o disección de aorta. Al igual que con las tendinopatías, el mecanismo propuesto es, nuevamente, el daño de las fibras de colágeno [1,3,4].

Las fluoroquinolonas también conllevan un riesgo de diarrea (al igual que todos los antibióticos), efectos adversos neuropsiquiátricos (incluyendo cefalea, mareos, insomnio, convulsiones, confusión, alucinaciones y tentativas de suicidio), fotosensibilización y neuropatía periférica. En comparación con otras fluoroquinolonas, el moxifloxacino tiene un balance riesgo-beneficio desfavorable porque también conlleva un riesgo de hepatitis fulminante y reacciones cutáneas ampollosas, así como un mayor riesgo de torsade de pointes [1].

**Más información sobre efectos adversos persistentes.** En 2018, el Comité de Farmacovigilancia (PRAC) de la Agencia Europea del Medicamentos (EMA) analizó la información de la base de datos de farmacovigilancia de la UE (EudraVigilance) relacionada con efectos adversos persistentes (varios meses o años de duración), incapacitantes y potencialmente irreversibles de las quinolonas y fluoroquinolonas, administradas por vía oral, parenteral o inhalatoria, así como las publicaciones internacionales. El PRAC también tuvo en cuenta la evidencia procedente de pacientes y profesionales sanitarios. Se cotejaron 2.141 casos de EudraVigilance, incluyendo 286 casos en los que

el único factor de riesgo que se logró identificar fue la exposición a una fluoroquinolona.

Entre estos 286 casos, los efectos adversos observados con mayor frecuencia incluyeron: tendinopatías, dolor, trastornos neurológicos, trastornos musculoesqueléticos, problemas de audición, visión, gusto u olfato y problemas de salud mental [5,6].

Tras completar esta investigación, el PRAC propuso la armonización y el refuerzo de la información de la ficha técnica de los fármacos patentados basados en fluoroquinolonas que están disponibles en la UE y de los correspondientes prospectos informativos para los pacientes. La redacción adoptada específica que:

- estos efectos adversos persistentes, incapacitantes y potencialmente irreversibles afectan a “varios, a veces múltiples, sistemas, clases de órganos y sentidos”: tendinopatías, artralgias, dolor en las extremidades, trastornos de la marcha, neuropatías y parestesias, incluyendo debilidad muscular, depresión, deterioro de la memoria, trastornos del sueño y problemas de visión, audición, olfato y gusto;
- las tendinopatías pueden acontecer hasta varios meses después de suspender el tratamiento con fluoroquinolonas;
- el riesgo de tendinopatía aumenta en ciertos pacientes, incluyendo en aquellos con insuficiencia renal y los que han recibido un trasplante de órgano [6].

**Indicaciones restringidas de uso.** Teniendo en cuenta los efectos adversos, el PRAC recomendó que:

- las fluoroquinolonas deberían emplearse únicamente como último recurso para la cistitis aguda no complicada, la exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la sinusitis bacteriana aguda y la otitis media aguda;
- su uso ya no debería autorizarse para infecciones en las que su beneficio es marginal (por ejemplo, faringitis, bronquitis aguda, septicemia y prevención de infecciones del tracto urinario) [6].

El PRAC consideró que el balance riesgo-beneficio de las fluoroquinolonas es favorable en una variedad de otras indicaciones, por ejemplo, en infecciones complicadas del tracto urinario, infecciones genitales o ginecológicas y algunas infecciones pulmonares. El PRAC también recomendó suspender el permiso de comercialización de las quinolonas de primera

generación, por considerar que su eficacia es demasiado limitada en relación con los efectos adversos identificados [6].

A principios de 2019, la Comisión Europea confirmó todas estas recomendaciones. El 11 de abril de 2019, se anunció la retirada de flumequina en Francia, pero las fichas técnicas y los prospectos informativos del paciente para las fluoroquinolonas no se han modificado [6].

**En la práctica.** Las restricciones sobre las indicaciones para el uso de fluoroquinolonas adoptadas en Europa son apropiadas, teniendo en cuenta los efectos adversos que se han demostrado en las últimas décadas, y que pesan mucho en su balance riesgo-beneficio. El uso de estos antibióticos debe reservarse para indicaciones en las que su eficacia ofrezca una ventaja clínica importante en comparación con otros antibióticos disponibles, lo que justificaría la exposición de los pacientes a efectos adversos particularmente graves o incapacitantes, a veces mucho después de su administración.

### La FDA aprueba el inhalador Primatene Mist para el asma, a pesar de las preocupaciones

*(FDA reapproves Primatene Mist inhaler for asthma despite concerns)*

*Worst Pills Best Pills Newsletter, febrero 2020*

[https://www.worstpills.org/member/newsletter.cfm?n\\_id=1316](https://www.worstpills.org/member/newsletter.cfm?n_id=1316) (\$\$\$)

Traducido por Salud y Fármacos

En noviembre de 2018, la FDA aprobó una nueva versión del inhalador dosificador PRIMATENE MIST, un medicamento de venta libre a base de epinefrina, fármaco broncodilatador, que causa la dilatación de las vías respiratorias para proporcionar un alivio temporal de síntomas leves de asma intermitente en pacientes de 12 años o más [1]. Es de destacar que la epinefrina también está disponible en formas inyectables bajo marcas tales como Adrenalick, Auvi-Q y EpiPen para el tratamiento de la anafilaxia (reacciones alérgicas graves repentinas).

La decisión de volver a poner Primatene Mist en las estanterías de las tiendas de EE UU- habiendo hecho un cambio al agente propelente que se usa para atomizar el medicamento a las vías respiratorias- se tomó después de que la versión original del medicamento fuera prohibida a fines de 2011 [2] y después de que la FDA rechazara la nueva versión del medicamento en 2014 y 2016 [3]. Los principales grupos médicos profesionales expertos han denunciado la reciente aprobación porque temen que el inhalador de venta libre ponga en peligro a los pacientes con asma [4].

#### Sobre el asma y su tratamiento estándar

El asma es una enfermedad pulmonar inflamatoria crónica y compleja que se caracteriza por episodios repetidos de sibilancias, dificultad para respirar, opresión en el pecho y tos [5]. La tos a menudo ocurre por la noche o temprano en la mañana. La enfermedad afecta a 25 millones de estadounidenses [6]. Sin tratamiento adecuado, el asma puede resultar en visitas frecuentes a la sala de emergencias, hospitalizaciones y muerte.

Las guías de práctica clínica, incluyendo las desarrolladas por la Iniciativa Global para el Asma, recomiendan controlar el asma evitando los desencadenantes (como el tabaquismo y los alérgenos) que pueden causar un ataque, y tomando solamente los medicamentos para el asma que haya prescrito un profesional

#### Referencias seleccionadas procedentes de la búsqueda bibliográfica de *Prescrire*.

1. Prescrire Rédaction “Fluoroquinolones” + “Acide pipémidique ou fluméquine” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2019.
2. Prescrire Editorial Staff “Achilles tenosynovitis due to fluoroquinolones” *Prescrire Int* 1993; 2 (7): 119-120.
3. Prescrire Rédaction “Fluoroquinolones et troubles musculosquelettiques persistants” *Rev Prescrire* 2016; 36 (393): 513.
4. Prescrire Editorial Staff “Fluoroquinolones: aortic aneurysm and dissection” *Prescrire Int* 2018; 27 (199): 297.
5. EMA-PRAC “Referral under Article 31 of Directive 2001/83/EC resulting from pharmacovigilance data – Quinolone and fluoroquinolone medicinal products for systemic and inhalation use – Assessment report” 16 de octubre de 2018: 80 páginas.
6. European Commission “Commission implementing decision concerning (...) the marketing authorisations for (...)” quinolone and fluoroquinolone medicinal products + “Annexes” 11 de marzo de 2019: 218 páginas.

de la salud [7]. Para el alivio rápido del empeoramiento agudo (repentino) de los síntomas del asma se recomiendan específicamente los broncodilatadores inhalados agonistas beta2 de acción corta, como el albuterol (Proair HFA, Proventil-HFA, Ventolin HFA y otros).

Hoy en día se recomienda el uso temporal de un corticosteroide antiinflamatorio inhalado, como la budesonida (Pulmicort Flexhaler, Pulmicort Respules) o la fluticasona (Flovent Diskus, Flovent HFA), según sea necesario, al inicio de los síntomas en pacientes con asma leve y como tratamiento de mantenimiento diario a largo plazo para todos los pacientes con formas más graves de asma, para reducir el riesgo de exacerbaciones o brotes graves (episodios de empeoramiento repentino y sostenido de los síntomas respiratorios más allá de las variaciones normales del día a día) [8]. Para los pacientes que permanecen sintomáticos a pesar de la adherencia al tratamiento con corticosteroides inhalados, se recomienda una combinación de corticosteroides inhalados y agonistas beta2 de acción prolongada, tal como budesonida-formoterol (Symbicort) o fluticasona-salmeterol (Advair).

#### Preocupaciones sobre Primatene Mist

La versión original de Primatene Mist se eliminó del mercado estadounidense porque contenía como propelente clorofluorocarbono, que agota la capa protectora de ozono de la atmósfera y, por lo tanto, fue prohibido en virtud de un tratado internacional [9]. La nueva versión contiene un propelente diferente, el hidrofluoroalcano, que no afecta la capa de ozono y se usa en inhaladores recetados que contienen otros medicamentos, como el albuterol.

La FDA afirma que aprobó la nueva versión de Primatene Mist para que haya un medicamento de inhalación de rescate de venta libre para los pacientes con asma leve que se quedan sin sus

inhaladores recetados y para beneficiar a las poblaciones desatendidas que no tienen otra forma de acceder al tratamiento para el asma [10, 11]. Sin embargo, ninguna guía de tratamiento del asma recomienda la epinefrina, el ingrediente activo en el inhalador Primatene Mist [12]. Además, nunca se ha demostrado que el uso de este medicamento disminuya la tasa de resultados clínicamente importantes, como las exacerbaciones del asma que requieren hospitalización [13].

Es importante destacar que, en 2014, antes del primer rechazo de la nueva versión de Primatene Mist por parte de la FDA, los miembros del Comité Asesor de Medicamentos de Venta Libre y Medicamentos para Alergia Pulmonar de la agencia votaron 18 a 6 en contra de la aprobación del medicamento. Los miembros que votaron en contra de su aprobación citaron, entre otras cosas, preocupaciones de seguridad, la incapacidad de los consumidores para evaluar adecuadamente la gravedad de su asma y las pautas nacionales que recomiendan no usar el medicamento [14]. Algo inquietante es que posteriormente la FDA no abrió un período para recibir comentarios públicos, no convocó otra reunión del comité asesor ni solicitó comentarios de organizaciones médicas profesionales antes de tomar su decisión de aprobarlo en noviembre de 2018 [15].

Un grupo de siete organizaciones relacionadas con el asma y las enfermedades del pecho, incluida la Red de Alergia y Asma y la Asociación Americana del Neumología, emitieron una declaración conjunta criticando la aprobación de la FDA de la nueva versión de Primatene Mist [16].

La declaración destacó que el inhalador enmascara los síntomas del asma en lugar de tratar la afección. Advirtió que los pacientes pueden usar el inhalador para reemplazar medicamentos de venta con receta que son más efectivos y seguros para el asma. El enfoque de "hágalo usted mismo" para el control del asma puede provocar un retraso en el tratamiento de las exacerbaciones del asma, lo que puede causar daño pulmonar a largo plazo, o incluso la muerte, agregó el comunicado.

En forma notoria, Primatene Mist puede poner a los pacientes en riesgo de estimular excesivamente el sistema cardiovascular, causando aumento de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca, lo que a su vez aumenta el riesgo de ataque cardíaco y accidente cerebrovascular [17]. Estos riesgos son mayores en pacientes con antecedentes de presión arterial alta o enfermedad cardíaca, y aquellos que toman dosis más altas del inhalador o lo usan con frecuencia. Otros efectos adversos de Primatene Mist incluyen bronquitis, tos, mareos, nerviosismo, sensaciones dolorosas en la boca y garganta y temblor [18].

Las advertencias que la FDA exige que se incluyan en el etiquetado/ficha técnica de Primatene Mist incluyen limitar su uso a pacientes con asma leve y alertar a los usuarios para que consulten a un médico si ciertos signos de asma empeoran después de usarlo. Irónicamente, el etiquetado de Primatene Mist desaconseja el uso del inhalador a menos que los pacientes hayan preguntado primero a sus médicos si tienen asma. Pero dado que el inhalador está disponible sin receta médica, se puede esperar que muchos pacientes se autodiagnostiquen el asma y usen el medicamento. Otras instrucciones indican que los pacientes con ciertas afecciones (como las personas con diabetes, presión arterial alta, glaucoma de ángulo estrecho [aumento de la presión

en el ojo] y convulsiones) deben consultar con sus médicos antes de usar el inhalador.

### Lo que puede hacer

Si su médico determina que tiene asma, trabaje con él o ella para desarrollar un plan de tratamiento, que incluya la determinación de la medicación correcta para su afección y cuándo usar estos medicamentos. Pídale a su médico que le muestre cómo usar su inhalador para asegurarse de que lo esté usando correctamente y que esté recibiendo la dosis correcta.

Si sus síntomas de asma son leves, moderados o severos, no use Primatene Mist para controlar sus síntomas. Si actualmente está tomando Primatene Mist, hable con su médico acerca de cambiar a una alternativa más segura y efectiva para controlar sus síntomas de asma.

### Referencias

1. Armstrong Pharmaceuticals, Inc. Label: epinephrine (PRIMATENE MIST). November 2018. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/05920Orig1s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/05920Orig1s000lbl.pdf). Accessed November 26, 2019.
2. Food and Drug Administration. FDA statement on approval of OTC Primatene Mist to treat mild asthma. November 8, 2018. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-statement-approval-otc-primatene-mist-treat-mild-asthma>. Accessed November 26, 2019.
3. Food and Drug Administration. Center for Drug Regulation and Research. Summary review for application number 2059200rig1s000. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2018/2059200rig1s000SumR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/2059200rig1s000SumR.pdf). Accessed November 26, 2019.
4. Allergy & Asthma Network; American Association for Respiratory Care; American College of Allergy, Asthma & Immunology; et al. FDA decision to approve Primatene Mist endangers asthma patients. November 8, 2018. <https://www.asthmaeducators.org/resources/Documents/Letter%20re%20Primatene%20Mist%20AAN%2011-9-18.pdf>. Accessed November 26, 2019.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Asthma. October 18, 2019. <https://www.cdc.gov/asthma/default.htm>. Accessed November 26, 2019.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Most recent national asthma data. May 2019. [https://www.cdc.gov/asthma/most\\_recent\\_national\\_asthma\\_data.htm](https://www.cdc.gov/asthma/most_recent_national_asthma_data.htm). Accessed November 26, 2019.
7. Global Initiative for Asthma. Pocket guide for asthma management and prevention (for adults and children older than 5 years). 2019. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-2019-main-Pocket-Guide-wms.pdf>. Accessed November 26, 2019.
8. *Ibid.*
9. Food and Drug Administration. FDA statement on approval of OTC Primatene Mist to treat mild asthma. November 8, 2018. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-statement-approval-otc-primatene-mist-treat-mild-asthma>. Accessed November 26, 2019.
10. *Ibid.*
11. Food and Drug Administration. Center for Drug Regulation and Research. Summary review for application number 2059200rig1s000. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2018/2059200rig1s000SumR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/2059200rig1s000SumR.pdf). Accessed November 26, 2019.
12. Sadreameli SC, Brigham EP, Patel A. The surprising reintroduction of Primatene Mist in the United States. *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16(10):1234-1236.

13. Food and Drug Administration. Center for Drug Regulation and Research. Summary review for application number 205920Orig1s000. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2018/205920Orig1s000SumR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/205920Orig1s000SumR.pdf). Accessed November 26, 2019.
14. *Ibid.*
15. Sadreameli SC, Brigham EP, Patel A. The surprising reintroduction of Primatene Mist in the United States. *Ann Am Thorac Soc.* 2019;16(10):1234-1236.
16. Allergy & Asthma Network; American Association for Respiratory Care; American College of Allergy, Asthma & Immunology; et al. FDA decision to approve Primatene Mist endangers asthma patients. November 8, 2018. <https://www.asthmaeducators.org/resources/Documents/Letter%20Re%20Primatene%20Mist%20AAN%2011-9-18.pdf>. Accessed November 26, 2019.
17. Armstrong Pharmaceuticals, Inc. Label: epinephrine (PRIMATENE MIST). November 2018. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/205920Orig1s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/205920Orig1s000lbl.pdf). Accessed November 26, 2019.
18. OTC Primatene Mist returns. *Med Lett Drugs Ther.* 2019;61(1564):9-10.

### Ginkgo biloba: crisis comiciales

*Rev Prescrire* 2019; 39 (425): 191-192

Traducido por Salud y Fármacos

- Se han notificado casos de crisis comiciales atribuidas a un extracto estandarizado de hojas de Ginkgo biloba, o a intoxicación por sus frutos. Ginkgo biloba contiene al menos una sustancia epileptogénica, la toxina ginkgo. Además, el Ginkgo biloba tiene una acción inductora de enzimas que conlleva un riesgo de reducción de la eficacia de algunos antiepilépticos.
- En la práctica, es mejor evitar el tratamiento con esta planta, que no ha demostrado su eficacia y conlleva un riesgo de efectos adversos graves.

Los productos basados en el Ginkgo biloba están autorizados en Francia para el tratamiento de los trastornos cognitivos en ancianos; contienen un extracto estandarizado de hojas que se obtiene a través de un proceso de fabricación reproducible [1]. El Ginkgo biloba no tiene eficacia demostrada más allá del efecto placebo, pero se sabe que expone a los pacientes a riesgo de hemorragia, trastornos gastrointestinales o cutáneos y reacciones de hipersensibilidad [1-3].

Además, la ficha técnica francesa de 2017 para los productos basados en Ginkgo biloba menciona que "no puede excluirse que la ingesta de preparaciones de Ginkgo ocasione la aparición de ataques en pacientes epilépticos" [3,4]. ¿Se ha observado este riesgo con otros fármacos autorizados en Francia o con otras formulaciones? A continuación, les presentamos los hallazgos clave de nuestra búsqueda bibliográfica.

**En Francia: informes de crisis comiciales asociados con el medicamento patentado Tanakan.** En respuesta a una solicitud de Prescrire, la Agencia Francesa de Productos Sanitarios (ANSM) nos proporcionó algunos datos.

Según la ANSM, a mediados de 2018, se habían registrado siete casos de crisis comiciales vinculadas al uso de Ginkgo biloba en la base de datos francesa de farmacovigilancia. El medicamento implicado en todos los casos fue Tanakan. Los pacientes, tres mujeres y cuatro hombres, tenían entre 62 y 87 años. Los trastornos se consideraron graves en los 7 pacientes. En esta base de datos se reportaron otros trastornos asociados al Tanakan, como hipoglucemia (dos casos), encefalopatía (un caso) o bradicardia sinusal (un caso). Cinco pacientes se recuperaron sin secuelas; se desconoce el resultado en los otros dos pacientes [5]. A veces el Tanakan se administró en combinación con otras sustancias que conllevan un riesgo de crisis comiciales, como el

inhibidor de la colinesterasa donepezilo, los antidepresivos fluoxetina y doxepina, disulfiram (un fármaco empleado para el tratamiento del alcoholismo crónico) y quinina para los calambres [5,6]. Ninguno de los pacientes recibía tratamiento con antiepilépticos [5].

**Informes detallados en pacientes epilépticos tratados y estables.** Se han publicado informes detallados de crisis comiciales en pacientes epilépticos en tratamiento. Por ejemplo, un hombre de 78 años que recibía tratamiento con ácido valproico para la epilepsia había estado libre de ataques comiciales durante los tres años previos, pero experimentó una crisis tras las dos primeras semanas de comenzar tratamiento con un extracto estandarizado de Ginkgo biloba [7]. Una mujer de 84 años tratada con ácido valproico había estado libre de crisis comiciales durante dos años, pero experimentó una recurrencia de las crisis después de 12 días de tratamiento con un extracto estandarizado de Ginkgo biloba [7].

**Informes de crisis comiciales tras la ingesta de semillas o pulpa de fruta de Ginkgo biloba.** Se han notificado casos de crisis comiciales tras una intoxicación con semillas o pulpa de fruta de Ginkgo biloba. En 2001, una mujer japonesa de 36 años, sin antecedentes de crisis comiciales, experimentó crisis comiciales tónico-clónicas aproximadamente cuatro horas después de la ingesta de alrededor de 80 semillas de Ginkgo biloba a la parrilla. En el servicio de urgencias su electroencefalograma (EEG) fue normal. No tuvo más crisis durante los siguientes dos años, sin recibir tratamiento antiepiléptico [8].

En 2002, autores japoneses publicaron un informe de una niña de 2 años ingresada en el servicio de urgencias con vómitos y crisis comiciales clónicas generalizadas. Nueve horas antes, había ingerido alrededor de 50 semillas de Ginkgo biloba. El EEG no mostró ninguna anomalía. No experimentó nuevas crisis durante los siguientes 40 días, sin tratamiento antiepiléptico [9]. Un caso clínico publicado en 2003 involucró a una niña de 4 años, sin antecedentes de epilepsia, que tuvo una crisis comicial tras la ingesta de semillas de Ginkgo biloba [10].

En Japón y China, se han descrito casos de intoxicación, principalmente en niños, tras la ingesta de "ginnan", la pulpa de la fruta de Ginkgo biloba. Los síntomas principales fueron crisis comiciales y pérdida del conocimiento. Una cuarta parte de los casos identificados en Japón fueron mortales [11].

**Presencia de ginkgotoxina, una neurotoxina.** La ginkgotoxina (4'-O-metilpiridoxina) está presente especialmente en las semillas y en menor medida en las hojas [12]. Aparece en cantidades más pequeñas en complementos alimenticios a base de hojas y en infusiones de hojas [11-13]. La ebullición parece reducir su concentración [12].

En los medicamentos basados en extracto de hoja de Ginkgo biloba que están autorizados en Francia y Europa, los niveles de flavonoides y lactonas terpénicas (ginkgólidos y bilobalida) están controlados y estandarizados [1,14]. Esto no se aplica al nivel de ginkgotoxina, una sustancia neurotóxica que puede provocar crisis comiciales y pérdida del conocimiento [7,11,12].

El análisis de diferentes marcas comerciales ha revelado niveles variables de ginkgotoxina [15].

Los terpenos conllevan un riesgo de crisis comiciales [6], y es probable que las lactonas terpénicas en los extractos de hojas de Ginkgo biloba también lo hagan [11]. Este extracto también puede contener otras sustancias epileptógenas [11].

**Inducción e inhibición enzimática.** Poco se sabe sobre la farmacocinética de las diversas sustancias que conforman el extracto de hojas de Ginkgo biloba y sobre sus interacciones con los sistemas enzimáticos [12,13]. El extracto tiene una modesta acción inductora enzimática. También se ha demostrado alguna acción inhibitoria, especialmente de la isoenzima CYP 3A4 del citocromo P450 [12,15].

Se puede predecir un riesgo de interacciones, sobre todo con ciertas sustancias como fenitoína, ácido valproico, levotiroxina y los antagonistas de la vitamina K, para los que pequeñas variaciones en la dosis pueden tener consecuencias clínicas graves, ya sea por pérdida de eficacia o aumento de los efectos adversos [15-21].

**En la práctica.** A evitar. Estos informes de crisis comiciales atribuidas a las semillas, pulpa de fruta o extracto de hoja estandarizado de Ginkgo biloba, aportan otra razón más para evitar el tratamiento de adultos o niños con esta planta, que no ha demostrado su eficacia más allá del efecto placebo.

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

#### Búsqueda bibliográfica hasta el 11 de diciembre de 2018

1. Prescrire Editorial Staff "Ginkgo biloba in brief" *Prescrire Int* 2007; 16 (91): 207.
2. Prescrire Rédaction "Ginkgo biloba: balance bénéfices-risques jugée défavorable par la Commission d'AMM" *Rev Prescrire* 2014; 34 (365): 181.
3. Prescrire Rédaction "Ginkor fort<sup>o</sup>: modifications du RCP après réévaluation par l'ANSM" *Rev Prescrire* 2018; 38 (413): 181.
4. ANSM "RCP-Tanakan" 2 de agosto de 2017 + "RCP-Ginkogink" 24 de agosto de 2017: 9 páginas.
5. ANSM "Courriel à Prescrire" 19 de junio de 2018: 4 páginas.
6. Prescrire Rédaction "Fiche E12a. Baisses du seuil de convulsion médicamenteuses" *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2019.
7. Granger AS "Ginkgo biloba precipitating epileptic seizures" *Age Ageing* 2001; 30 (6): 523-525.
8. Miwa H et al. "Generalized convulsions after consuming a large amount of Ginkgo nuts" *Epilepsia* 2001; 42 (2): 280-281.
9. Kajiyama Y et al. "Ginkgo seed poisoning" *Pediatrics* 2002; 109 (2): 325-327.
10. Shannon M et al. "Toxic seizures in children: case scenarios and treatment strategies" *Pediatr Emerg Care* 2003; 19 (3): 206-210.
11. "Ginkgo". En: Medicines Complete Herbal Medicines. www.medicinescomplete.com 21 de diciembre 2017: 34 páginas.
12. "Ginkgo-Extrait sec quantifié et raffiné". En: "European Pharmacopoeia Online 9.6" Dirección Europea para la Calidad de Medicamentos y Cuidado de la Salud, Estrasburgo. http://online6.edqm.eu/ep906/ acceso 6 de septiembre 2018.
13. Prescrire Rédaction "Ginkgo biloba" *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2019.
14. Bruneton J "Phytothérapie. Les données de l'évaluation" Tec & Doc et Editions médicales internationales, Paris-Cachan 2002: 230-238.
15. EMA "Assessment report on Ginkgo biloba L., folium" 28 de enero de 2014: 120 páginas.
16. Prescrire Rédaction "Fiche P1d. Inhibiteurs et substrats de l'isoenzyme CYP 2C9 du cytochrome P450" *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2019.
17. Prescrire Rédaction "Lévothyroxine" *Interactions médicamenteuses Prescrire* 2019.
18. "Valproate". En: "Martindale The Complete Drug Reference" The Pharmaceutical Press, Londres. www.medicinescomplete.com acceso 10 de enero de 2019: 43 páginas.
19. Prescrire Rédaction "Fiche P1e. Inhibiteurs et substrats de l'isoenzyme CYP 2C19 du cytochrome P450" *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2019.
20. Prescrire Rédaction "Acide valproïque" *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2019.
21. Prescrire Rédaction "Phénytoïne" *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2019.

#### Interacciones medicamentosas importantes con verapamilo, un bloqueador de los canales de calcio

(Important drug interactions for the calcium channel blocker Verapamil)

Worst Pills Best Pills Newsletter, marzo 2020

[https://www.worstpills.org/member/newsletter.cfm?n\\_id=1318&eType=EmailBlastContent&eId=1cea3d63-f5a1-4272-8d7e-53b7e1b96cbb](https://www.worstpills.org/member/newsletter.cfm?n_id=1318&eType=EmailBlastContent&eId=1cea3d63-f5a1-4272-8d7e-53b7e1b96cbb) (\$\$\$)

Traducido por Salud y Fármacos

Los pacientes que toman el bloqueador de canales de calcio verapamilo (Calan SR, Verelan) deben ser conscientes de que tiene interacciones clínicamente importantes con muchos otros medicamentos de venta con receta.

La FDA aprobó el verapamilo en 1984 y se usa para tratar la hipertensión (presión arterial alta), la angina (dolor en el pecho que a menudo se extiende a los hombros, brazos y cuello y que debe que el corazón recibe un flujo sanguíneo inadecuado) y

ciertos ritmos cardíacos anormales caracterizados por una frecuencia cardíaca rápida o irregular, incluyendo la fibrilación auricular [1].

La lista de medicamentos que pueden interactuar con el verapamilo y que podrían acarrear daños incluye a antibióticos, betabloqueantes, estatinas para reducir el colesterol y otros medicamentos para tratar los ritmos cardíacos anormales (consulte el cuadro para ver ejemplos) [2, 3].

**Ejemplos de medicamentos orales que tienen interacciones clínicamente importantes con el verapamilo**

Nombre genérico	Nombre comercial†	Clase de medicamento
acebutolol	Solo genérico.	Betabloqueante
atenolol	Tenormin	Betabloqueante
atorvastatina	Lipitor	Estatina para bajar el colesterol
betaxolol	Solo genérico.	Betabloqueante
bisoprolol	Solo genérico.	Betabloqueante
carvedilol	Coreg	Betabloqueante
clarithromicina*	Solo genérico.	Antibiótico
clonidina**	Catapres, Kapvay	Antihipertensivo
colchicina	Colcrys, Gloperba, Mitigare	Medicamento contra la gota
ciclosporina	Gengraf, Neoral, Sandimmune	Inmunosupresor/para el trasplante de órganos
digoxian	Lanoxin	Insuficiencia cardíaca/antiarrítmico.
disopiramida*	Norpace	Antiarrítmico
dofetilida	Dofetilide, Tikosyn	Antiarrítmico
dronedarona**	Multaq	Antiarrítmico
eritromicina	E.E.S., Ery-Tab, Eryc, Eryped, Erythrocin	Antibiótico
fentanilo*	Actiq, Duragesic, Fentora, Lazanda, Subsys	Analgésico opioide
flecainida	Tambocor	Antiarrítmico
ivabradina	Corlanor	Insuficiencia cardíaca
labetalol	Trandate	Alfa y betabloqueante
litio*	Lithobid	Trastorno bipolar
lovastatina	Altoprev	Estatina para bajar el colesterol
lurasidona	Latuda	Esquizofrenia, trastorno bipolar
metoprolol	Kaspargo Sprinkle, Lopressor, Toprol-XL	Betabloqueante
nadolol	Corgard	Betabloqueante
nebivolol*	Bystolic	Betabloqueante
palbociclib	Ibrance	Para el cancer de seno
pindolol	Solo genérico.	Betabloqueante
propranolol	Hemangeol, Inderal La, Innopran XL	Betabloqueante
quinidina*	Solo genérico.	Antiarrítmico
ranolazina	Ranexa	Para tartar la angina de pecho
rifampin	Rifadin, Rimactane	Antibiótico
ritonavir	Norvir	Antiviral
simvastatina***	Flolipid, Zocor	Estatina para bajar el colesterol
teofilina*	Elixophyllin, Theo-24, Theochron	Para tartar el asma
timolol	Solo genérico.	Betabloqueante

† Se excluyeron los productos combinados de marca.

\* Designado como Uso limitado

\*\* Designado como No usar

\*\*\* La dosis de 80 miligramos de simvastatina está designada como No usar.

**Betabloqueantes y clonidina [4, 5]**

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

A menudo se prescribe adecuadamente un bloqueador de los canales de calcio, como el verapamilo, y un bloqueador beta a los pacientes con hipertensión, angina y otras afecciones cardíacas. Los pacientes deben ser conscientes de que el uso concomitante (concurrente) de verapamilo con cualquier betabloqueante puede causar hipotensión y una frecuencia cardíaca muy baja, lo que podría provocar mareos y desmayos.

Estos efectos adversos pueden ocurrir porque tanto el verapamilo como los betabloqueantes pueden disminuir la frecuencia

cardíaca y la fuerza de las contracciones del músculo cardíaco. Los pacientes, particularmente aquellos con insuficiencia cardíaca, que están tomando verapamilo y un betabloqueante deben controlar cuidadosamente su función cardíaca, presión arterial y frecuencia cardíaca.

Del mismo modo, el uso concomitante de verapamilo con el antihipertensivo clonidina (Catapres, Kapvay), que el Grupo de Investigación de Salud de Public Citizen ha designado como No usar, puede resultar en una frecuencia cardíaca peligrosamente baja.

**Interacciones que alteran las enzimas hepáticas [6, 7]**

El verapamilo puede inhibir ciertas enzimas hepáticas involucradas en la descomposición de muchos otros medicamentos. Consecuentemente, el uso concomitante de verapamilo con estos medicamentos puede aumentar los niveles

en sangre de los medicamentos con los que interactúan, pudiendo provocar toxicidad.

Por ejemplo, el uso concomitante de verapamilo con atorvastatina (Lipitor), lovastatina (Altoprev) o simvastatina (Folipid, Zocor) puede resultar en niveles sanguíneos tóxicos de estas estatinas. La toxicidad de las estatinas puede provocar dolor muscular y, en casos más graves, rabdomiólisis (descomposición muscular), lo que puede provocar insuficiencia renal repentina.

Del mismo modo, el uso concomitante de verapamilo con el medicamento para la gota colchicina (Colcrys, Gloperba, Mitigare), la digoxina (Lanoxin) para el corazón o el súper potente opioide fentanilo (Actiq, Duragesic, Fentora, Lazanda, Subsys) puede provocar toxicidad que pone en peligro la vida por colchicina, digoxina o fentanilo, respectivamente.

### Otras interacciones importantes [8, 9]

El uso concomitante de verapamilo con litio (Lithobid), para el trastorno bipolar, puede aumentar el riesgo de toxicidad inducida por litio en el sistema nervioso. El verapamilo también puede tener efectos impredecibles sobre los niveles de litio en sangre, unas veces aumentándolo y otras disminuyéndolo. Los pacientes que toman ambos medicamentos necesitan controlar cuidadosamente sus niveles de litio en sangre.

El uso concomitante de verapamilo con la eritromicina (E.E.S., Ery-Tab, Eryc, Eryped, Erythrocin) puede provocar una prolongación del intervalo QT. La prolongación del intervalo QT es un cambio en la actividad eléctrica del corazón que puede producir una alteración fatal del ritmo cardíaco llamada torsades de pointes, que puede causar paro cardíaco y muerte súbita.

### Lo que puede hacer

Si necesita tratamiento con verapamilo, revise con su médico todos los otros medicamentos que está tomando para evaluar si se

podría producir alguna interacción farmacológica potencialmente significativa. Tenga en cuenta que otros medicamentos que no figuran en este artículo también pueden tener interacciones peligrosas con el verapamilo. En algunos casos, si está tomando verapamilo concomitantemente con otro medicamento con el que interactúe, es posible que se tenga que ajustar la dosis de uno o ambos medicamentos para evitar efectos adversos o el tratamiento inadecuado.

### Referencias

1. Pfizer. Label: verapamil (CALAN). September 2017. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/018817s033lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/018817s033lbl.pdf). Accessed January 13, 2020.
2. IBM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Search term: "verapamil." Accessed January 13, 2020.
3. Pfizer. Label: verapamil (CALAN). September 2017. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/018817s033lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/018817s033lbl.pdf). Accessed January 13, 2020.
4. IBM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Search term: "verapamil." Accessed January 13, 2020.
5. Pfizer. Label: verapamil (CALAN). September 2017. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/018817s033lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/018817s033lbl.pdf). Accessed January 13, 2020.
6. IBM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Search term: "verapamil." Accessed January 13, 2020.
7. Pfizer. Label: verapamil (CALAN). September 2017. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/018817s033lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/018817s033lbl.pdf). Accessed January 13, 2020.
8. IBM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Search term: "verapamil." Accessed January 13, 2020.
9. Pfizer. Label: verapamil (CALAN). September 2017. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/018817s033lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/018817s033lbl.pdf). Accessed January 13, 2020.

### El antiarrítmico amiodarona y sus efectos adversos (*The heart rhythm drug amiodarone and its adverse effects*)

*Worst Pills Best Pills Newsletter*, febrero de 2020

[https://www.worstpills.org/member/newsletter.cfm?n\\_id=1315](https://www.worstpills.org/member/newsletter.cfm?n_id=1315) (\$\$\$)

Traducido por Salud y Fármacos

La FDA aprobó la amiodarona (Pacerone) en 1985 para tratar y prevenir ritmos cardíacos anormales que amenazan la vida, específicamente la fibrilación y la taquicardia ventricular [1].

El grupo de investigación en salud de Public Citizen ha designado a la amiodarona como de Uso Limitado porque a largo plazo puede causar muchos tipos de efectos adversos que van desde leves a potencialmente mortales. [2] Debe usarse solo cuando otras terapias son ineficaces o no se pueden tolerar. Es mejor que los pacientes comiencen el tratamiento con amiodarona en el hospital.

La FDA exige que se entregue una Guía sobre el medicamento a los pacientes que surten una receta de amiodarona para que estén informados sobre los riesgos de usar este medicamento y las precauciones que se pueden tomar para mitigar estos riesgos.

### Numerosos efectos adversos de la amiodarona [3]

Es importante destacar que, con el tiempo, la amiodarona se acumula en el cuerpo, lo que ocasiona un número sustancial de posibles eventos adversos que persisten incluso después de suspender el medicamento. La FDA requirió la inclusión de una advertencia de recuadro negro, la advertencia más fuerte que la agencia puede exigir, al etiquetado de la amiodarona por las reacciones tóxicas potencialmente fatales que puede causar en el corazón, los pulmones y el hígado.

La amiodarona puede disminuir mucho el ritmo cardíaco, lo que puede provocar mareos, pérdida de conciencia y, muy raramente, la muerte. El uso de este medicamento, en alrededor del 2% al 5% de los pacientes, empeora los ritmos cardíacos anormales para los que se prescribe. También puede causar nuevos ritmos cardíacos anormales.

Hasta el 17% de los pacientes que usan amiodarona experimentan toxicidad pulmonar, que es mortal en

aproximadamente el 10% de los casos. La toxicidad pulmonar generalmente implica reacciones de hipersensibilidad (tipo alérgico) que causan una inflamación generalizada en los pulmones. Por lo tanto, para controlar la toxicidad pulmonar, los pacientes deben hacerse una radiografía de tórax y pruebas de la función pulmonar antes de comenzar el medicamento, y cada tres a seis meses durante el tratamiento.

Es frecuente que los pacientes tratados con amiodarona tengan alterados los resultados de las pruebas hepáticas. En algunos pacientes, el medicamento causa una lesión hepática grave, que puede ser fatal. Los pacientes que toman amiodarona deben someterse a análisis de sangre periódicos para evaluar su función hepática, y si estos análisis muestran anomalías significativas, se debe suspender el medicamento o reducir la dosis.

Es importante destacar que la amiodarona puede tener interacciones peligrosas con muchos otros medicamentos, incluyendo ciertos fármacos para el corazón (como la digoxina [Lanoxin]) y para reducir el colesterol (como la simvastatina [Flolípido, Zocor]), lo que puede ocasionar niveles sanguíneos significativamente elevados de los medicamentos con los que interactúan y un mayor riesgo de toxicidad.

La amiodarona también puede afectar el desarrollo de fetos y bebés. Atraviesa la placenta, lo que provoca una frecuencia cardíaca baja y baja actividad tiroidea en el feto, así como un parto prematuro. Se han detectado cantidades medibles del medicamento en la leche materna, lo que también puede causar una frecuencia cardíaca baja y niveles bajos de hormona tiroidea en lactantes. Por lo tanto, se debe informar a las mujeres embarazadas sobre los riesgos que representa la amiodarona para el feto, y las madres lactantes deben evitar el uso del medicamento.

Finalmente, la amiodarona puede causar una amplia gama de efectos adversos en la tiroides.

### Efectos de la amiodarona en la tiroides

La tiroides es una glándula pequeña en forma de mariposa que se encuentra en la parte frontal del cuello y es responsable de la producción y secreción de dos hormonas importantes, la tiroxina (T4) y la triyodotironina (T3). Estas hormonas son críticas para regular la tasa metabólica del cuerpo, la temperatura corporal y la función de múltiples órganos, incluyendo el cerebro, el corazón, los músculos y el tracto digestivo, así como el crecimiento y el desarrollo [4].

La tiroides usa yodo para producir estas hormonas. El cuerpo no produce yodo, por lo que debe obtenerse de los alimentos. La regulación de la hormona tiroidea es altamente sensible a pequeños cambios en los niveles de yodo. Por lo tanto, la deficiencia de yodo o la sobreexposición al yodo pueden afectar la función tiroidea en gran medida.

Debido a que la amiodarona contiene altas cantidades de yodo, no debe usarse en pacientes con alergia conocida a esta sustancia [5]. El yodo del medicamento también puede acumularse en la tiroides. Los niveles de yodo pueden permanecer elevados hasta nueve meses después de la interrupción del medicamento [6].

La amiodarona puede dañar la tiroides e inducir disfunción tiroidea [7]. También puede afectar indirectamente la tiroides al inhibir la absorción de la hormona tiroidea por otros órganos, así como al inhibir la activación de la hormona, en ambos casos se producen cambios en los niveles sanguíneos de la hormona. También puede inducir respuestas inmunes que afectan indirectamente la función tiroidea [8, 9].

La disfunción tiroidea inducida por amiodarona incluye o bien una tiroides hiperactiva (hipertiroidismo) o una función tiroidea disminuida (hipotiroidismo) [10]. El hipertiroidismo se asocia con pérdida de peso, taquicardia, insomnio, nerviosismo y aumento del apetito. El hipotiroidismo se caracteriza por bradicardia, fatiga, pérdida de cabello e intolerancia al frío.

No todas las personas que toman amiodarona desarrollan disfunción tiroidea. Se estima que hasta el 30% de los pacientes que toman amiodarona desarrollarán algún tipo de disfunción tiroidea [11]. Vale la pena notar que es más probable que la amiodarona induzca hipotiroidismo en pacientes con una ingesta adecuada de yodo e hipertiroidismo en pacientes con una ingesta deficiente de yodo.

La disfunción tiroidea inducida por amiodarona también es más probable en pacientes con antecedentes de enfermedad tiroidea. Los adultos mayores son más susceptibles al hipotiroidismo inducido por amiodarona, posiblemente debido a anomalías tiroideas subyacentes preexistentes [12]. Las mujeres también tienen más probabilidades de desarrollar hipotiroidismo inducido por amiodarona, mientras que los hombres tienen más probabilidades de tener hipertiroidismo inducido por amiodarona.

### Lo que puede hacer

Si usted o un miembro de su familia está tomando amiodarona, lea detenidamente la Guía del medicamento. Informe a su médico sobre su historial médico, incluso si ha tenido trastornos del hígado, pulmón o tiroides o si es sensible al yodo. Hable con su médico si experimenta fatiga; dificultad para respirar o toser; náuseas, vómitos o ictericia (ojos o piel amarillos); nerviosismo o ansiedad; cambios de peso, frecuencia cardíaca o apetito; o cualquier otro signo o síntoma de disfunción tiroidea. Mientras toma amiodarona debe someterse a un control periódico con análisis de sangre para vigilar la función hepática y tiroidea, y radiografías de tórax y pruebas de la función pulmonar. No deje de tomar amiodarona sin consultar a su médico.

### Referencias

1. Upsher-Smith Laboratories, LLC. Label: amiodarone (PACERONE). January 2019. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=4c4ec9b0-13a5-49a8-b57b-b3f64e4316a7&type=display>. Accessed November 25, 2019.
2. Drug profile: amiodarone (PACERONE). [https://www.worstpills.org/member/drugprofile.cfm?m\\_id=209](https://www.worstpills.org/member/drugprofile.cfm?m_id=209). Accessed November 25, 2019.
3. Upsher-Smith Laboratories, LLC. Label: amiodarone (PACERONE). January 2019. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=4c4ec9b0-13a5-49a8-b57b-b3f64e4316a7&type=display>. Accessed November 25, 2019.
4. American Thyroid Association. Thyroid function tests. <https://www.thyroid.org/thyroid-function-tests/>. Accessed November 25, 2019.

5. Upsher-Smith Laboratories, LLC. Label: amiodarone (PACERONE). January 2019. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?etid=4c4ec9b0-13a5-49a8-b57b-b3f64e4316a7&type=display>. Accessed November 25, 2019.
6. Gopalan M. Thyroid dysfunction induced by amiodarone therapy. October 8, 2018. *Medscape*. <https://emedicine.medscape.com/article/129033-overview>. Accessed November 25, 2019.
7. Ross DS. Amiodarone and thyroid dysfunction. *Up to Date*. February 22, 2018.
8. Danzi S, Klein I. Amiodarone-induced thyroid dysfunction. *J Intensive Care Med*. 2015;30(4):179-185.
9. Burch HB. Drug effects on the thyroid. *N Engl J Med*. 2019;381:749-761.
10. *Ibid*.
11. Ross DS. Amiodarone and thyroid dysfunction. *Up to Date*. February 22, 2018.
12. Gopalan M. Thyroid dysfunction induced by amiodarone therapy. *Medscape*. October 8, 2018. <https://emedicine.medscape.com/article/129033-overview>. Accessed November 25, 2019.

**Interacciones graves con los inmunosupresores y el metotrexato, un anticancerígeno**

(Important drug interactions for immune-suppressing and cancer drug methotrexate)

*Worst Pills Best Pills Newsletter*, enero de 2020

[https://www.worstpills.org/member/newsletter.cfm?n\\_id=1309](https://www.worstpills.org/member/newsletter.cfm?n_id=1309) (\$\$\$)

Traducido por Salud y Fármacos

Los pacientes tratados con metotrexato (Otrexup, Rasuvo, Trexall, Xatmep), un medicamento de uso frecuente para tratar ciertas enfermedades autoinmunes y varios tipos de cáncer, deben ser conscientes de que tiene interacciones clínicamente importantes con muchos otros medicamentos de venta libre y con receta.

La FDA aprobó inicialmente el metotrexato en 1953 para tratar el cáncer [1]. Posteriormente, lo aprobó para tratar formas graves de artritis reumatoide y psoriasis que no responden adecuadamente a los medicamentos de primera línea (por ejemplo, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos [AINE]

y corticosteroides orales o inyectados para la artritis reumatoide y los corticosteroides tópicos para la psoriasis).

**Fármacos que aumentan el riesgo de toxicidad por metotrexato [2]**

El siguiente cuadro proporciona ejemplos de 22 medicamentos orales diferentes que, cuando se toman concomitantemente (simultáneamente) con metotrexato, pueden aumentar los niveles de metotrexato en la sangre hasta alcanzar niveles tóxicos o pueden aumentar ciertos efectos tóxicos del metotrexato de otras maneras. La lista incluye ciertos antibióticos, diuréticos, AINEs, inhibidores de la bomba de protones para suprimir el ácido del estómago y anticonvulsivos.

**Ejemplos de medicamentos orales que aumentan el riesgo de toxicidad por metotrexato**

Nombre genérico	Nombre comercial†	Clase de medicamento
amoxicilina	Amoxil, Larotid	Antibiótico
aspirina	Bayer, Durlaza, Ecotrin, Vazalore	Antiinflamatorio no esteroideo
dantrolene	Dantrium	Para el espasmo muscular por problema neurológico
dexlansoprazole*	Dexilant	Inhibidor de la bomba de protones
diclofenaco**	Cambia, Zipsor, Zorvolex	Antiinflamatorio no esteroideo
dicloxacilina	Sólo genérico	Antibiótico
doxiciclina*	Acticlate, Doryx, Monodox, Oracea, Vibramycin	Antibiótico
esomeprazol*	Nexium	Inhibidor de la bomba de protones
flurbiprofeno	Sólo genérico	Antiinflamatorio no esteroideo
hidroclorotiacida*	Microzide	Diurético
ibuprofeno	Advil, Ibu-Tab, Ibuprohm, Midol Liquid Gels, Motrin Ib, Tab-Profen	Antiinflamatorio no esteroideo
indometacina**	Indocin, Tivorbex	Antiinflamatorio no esteroideo
ketoprofeno	Sólo genérico	Antiinflamatorio no esteroideo
lansoprazole*	Prevacid	Inhibidor de la bomba de protones
leflunomida**	Arava	Artritis reumatoidea
levetiracetam	Elepsia XR, Keppra, Roweepra, Spritam	Antiepiléptico
omeprazole*	Prilosec	Inhibidor de la bomba de protones
pantoprazole*	Protonix	Inhibidor de la bomba de protones
penicilina	Sólo genérico	Antibiótico
fenitoina	Dilantin, Phenytek	Antiepiléptico
sulindac*	Sólo genérico	Antiinflamatorio no esteroideo
triamterene**	Dyrenium	Diurético

† Se excluyeron los productos combinados de marca.

\* Designado como Uso limitado

\*\* Designado como No usar

Una de las formas más frecuentes en que muchos de estos medicamentos con los que interactúa aumentan el riesgo de toxicidad por metotrexato es interfiriendo con la eliminación de metotrexato por los riñones.

La toxicidad del metotrexato puede causar una amplia gama de efectos adversos graves y potencialmente mortales, que incluyen:

- anemia (niveles bajos de glóbulos rojos);
- niveles bajos de plaquetas en la sangre, pudiendo provocar hemorragias;
- niveles bajos de glóbulos blancos, los que puede resultar en infecciones graves;
- daño hepático; e
- insuficiencia renal [3].

Los síntomas de toxicidad por metotrexato pueden incluir fatiga, escalofríos, fiebre, mareos, llagas en la boca, náuseas, vómitos, diarrea, moretones fáciles y pérdida de cabello.

### Otras interacciones farmacológicas importantes

El uso concomitante de metotrexato y el anticoagulante warfarina (Coumadin, Jantoven) puede aumentar los niveles sanguíneos de warfarina [4]. Esto puede aumentar el riesgo de complicaciones hemorrágicas. Los pacientes que toman warfarina deben someterse a controles más frecuentes de los niveles de warfarina durante el tratamiento con metotrexato e inicialmente después de suspender el metotrexato.

Por otra parte, el uso concomitante de metotrexato y el medicamento contra el cáncer de seno tamoxifeno (Soltamox)

aumenta el riesgo de coágulos sanguíneos peligrosos, como trombosis venosa profunda (típicamente coágulos en las venas grandes de las piernas) y embolia pulmonar (coágulos sanguíneos en los pulmones) [5]. Se desconoce el mecanismo de esta interacción.

### Lo que puede hacer

Si necesita tratamiento con metotrexato, revise con su médico todos sus otros medicamentos para evaluar el riesgo de interacciones farmacológicas potencialmente importantes. Si está tomando ciertos medicamentos que interactúan con el metotrexato, es posible que necesite una dosis más baja de metotrexato o un control más frecuente de los signos de toxicidad por metotrexato, o su médico puede recomendarle que suspenda el medicamento con el que interactúa. Tenga en cuenta que otros medicamentos que no figuran en este artículo también pueden tener interacciones peligrosas con el metotrexato.

### Referencias

1. Orion Corporation. Label: methotrexate tablets. February 2019. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=8f1260de-b60c-4f0e-8af6-0e957b0a281b>. Accessed October 28, 2019.
2. IBM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Search term: "methotrexate." Accessed October 28, 2019.
3. Orion Corporation. Label: methotrexate tablets. February 2019. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=8f1260de-b60c-4f0e-8af6-0e957b0a281b>. Accessed October 28, 2019.
4. IBM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Search term: "methotrexate." Accessed October 28, 2019.
5. *Ibid.*

### Fluoroquinolonas orales y riesgo de fibromialgia (*Oral fluoroquinolones and risk of fibromyalgia*)

Saeed Ganjizadeh-Zavareh, Mohit Sodhi, Tori Spangehl, Bruce Carleton, Mahyar Etminan

*British Journal of Clinical Pharmacology* 2019, 85:236-239 (acceso libre)

<https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/bcp.13765>

Traducido por Salud y Fármacos

### Resumen

Recientemente, la FDA incluyó una advertencia de recuadro negro porque las fluoroquinolonas (FQ) pueden provocar síntomas similares a la fibromialgia, pero hasta la fecha no se ha hecho un estudio epidemiológico. Realizamos un estudio de casos y controles utilizando una muestra aleatoria de 9,053.240 sujetos incluidas de la base estadounidense de datos de facturas de salud PharMetrics Plus. Los casos recibieron al menos dos diagnósticos de fibromialgia codificados por un reumatólogo y se aparearon con diez controles seleccionados al azar. Después de identificar 5.148 casos de fibromialgia y 51.480 controles, la relación de tasa ajustada (RR) de fibromialgia asociada con el uso de cualquier fluoroquinolona, amoxicilina y azitromicina fue 1,63 (IC 95%: 1,41–1,87), 1,64 (IC 95%: 1,46–1,85) y 1,68 (IC 95%, 1,49–1,89), respectivamente. El RR ajustado para cualquier uso de FQ en comparación con cualquier uso de amoxicilina o azitromicina fue de 0,99 (IC del 95%: 0,83 a 1,18) y para la azitromicina 0,97 (IC del 95%: 0,82 a 1,16), respectivamente. El riesgo de fibromialgia con FQ es similar al de la amoxicilina y la azitromicina.

### Lo que ya se sabe sobre este tema

Las fluoroquinolonas (FQ) son una de las clases de antibióticos más recetadas.

Las series de casos que se han publicado y los casos informados a la FDA han aludido a un mayor riesgo de que al recibir tratamiento con fluoroquinolonas se presenten síntomas similares a la fibromialgia.

Hasta la fecha, ningún gran estudio epidemiológico ha cuantificado este riesgo.

### Lo que agrega este estudio

El riesgo de fibromialgia al recibir tratamiento con FQ es similar al riesgo del tratamiento con amoxicilina y la azitromicina.

Este riesgo podría deberse a la afección infecciosa para la cual se prescriben FQ.

### Introducción

Las fluoroquinolonas orales (FQ) son una de las clases de antibióticos más recetadas en el mundo. Recientemente, la FDA

emitió una advertencia de recuadro negro para las FQ que incluye eventos adversos debilitantes de tipo musculoesquelético [1]. Específicamente, estos eventos se refieren a afecciones discapacitantes relacionadas con tendones, músculos, articulaciones y nervios, y fibromialgia [1]. Las series de casos han descrito como pacientes experimentaron una multitud de eventos adversos mientras recibían tratamiento con FQ, incluyendo síntomas incapacitantes de fatiga, debilidad muscular severa y atrofia similares a la fibromialgia [2]. Estudios recientes han demostrado que podría haber una disfunción mitocondrial subyacente que conectara estas condiciones, especialmente en los trastornos multisintomáticos [2]. La disfunción mitocondrial y la formación de radicales libres pueden causar estrés oxidativo, y el estrés oxidativo a su vez aumenta el daño mitocondrial [2].

Estudios anteriores han detectado que las FQ se asocian a un riesgo elevado de rotura de tendones [3], neuropatía periférica [4] y síndrome del túnel carpiano [5]. Hasta la fecha, no hay ningún estudio epidemiológico que haya evaluado el riesgo de que las FQ se asocien a problemas musculoesqueléticos incapacitantes. Además, dado que las infecciones respiratorias para las que se prescriben FQ también pueden producir fibromialgia [6], no está claro si los eventos adversos musculoesqueléticos informados durante el tratamiento con FQ se deben a la infección o es un efecto de las FQ. Como los eventos adversos relacionados con las FQ se asemejan a la fibromialgia, examinamos el riesgo de fibromialgia asociada a las FQ en un gran estudio epidemiológico.

## Métodos

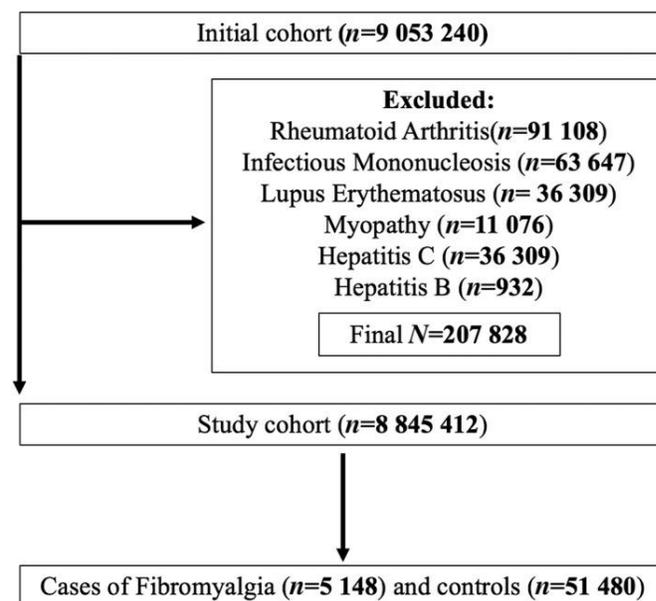
### Fuentes de datos y diseño del estudio.

Como principal fuente de datos para este estudio utilizamos una muestra aleatoria de PharMetrics Plus, una gran base de datos de facturas de salud de EE UU. La base de datos contiene las facturas de salud de más de 150 millones de afiliados únicos, e incluye las facturas de los médicos y los gastos en farmacia. Todos los diagnósticos médicos se capturan utilizando la novena y décima edición de la clasificación internacional de enfermedades (ICD - 9 y 10). Contiene todos los medicamentos recetados a pacientes ambulatorios, incluyendo información sobre el nombre del medicamento, la cantidad de dosis dispensada y el suministro diario. La base de datos constituye una representación razonable de todas las áreas geográficas de EE UU [7]. El estudio de casos y controles utilizó una muestra aleatoria de 9,053.240 sujetos que facturaron gastos entre 2006 a 2016. Se eligió un diseño de casos y controles, ya que solo utiliza una muestra de la población (como controles) para estimar la razón de tasas (RR), mitigando las complejidades que pueden surgir de un diseño de cohorte que utilizará una muestra grande de más de 9 millones de sujetos. Se obtuvo la aprobación del comité de ética clínica de la Universidad de Columbia Británica. No fue necesario el consentimiento del paciente ya que este estudio no utilizó datos reales del paciente.

### Selección de casos y controles

De la cohorte base, excluimos a aquellos con condiciones fuertemente correlacionadas con la fibromialgia y el uso de FQ, incluyendo hepatitis B y C, mononucleosis infecciosa, miopatías, artritis reumatoide y lupus eritematoso (Figura 1). Se incluyeron como casos a aquellos con el primer código ICD - 9 o 10 de fibromialgia codificado por un reumatólogo. Los casos tuvieron que haber recibido al menos un código adicional después del

primer código. La fecha del primer código se consideró la fecha índice. Se excluyeron los sujetos con códigos de fibromialgia previos que hubiera aplicado cualquier otro tipo de médico. Cada caso, se apareó con diez controles sin diagnóstico de fibromialgia a través de un muestreo basado en densidad, lo que aseguró que los casos estaban en riesgo de desarrollar fibromialgia y donde cada control podía convertirse en un caso futuro, generando odds ratios que se asemejan mucho a una relación de tasas en un estudio de cohorte [8]. Los casos se compararon con los controles por tiempo calendario, edad y sexo. Además, excluimos las condiciones que imitan la fibromialgia. Nos aseguramos de que los casos y los controles tuvieran al menos un año de datos para poder determinar el uso de los medicamentos incluidos en el estudio durante el año anterior a la fecha del evento.



Identificamos todas las recetas de FQ surtidas durante el año anterior a la fecha índice. Para controlar la latencia de la enfermedad y la causalidad inversa, no se tuvieron en cuenta los primeros 60 días antes de la fecha índice (días 0-60). La exposición se definió como el uso de al menos una receta de FQ en los días 61–365 previos a la fecha índice. Para controlar la posible confusión por infección viral o bacteriana, también examinamos el riesgo de fibromialgia con dos antibióticos diferentes, mutuamente excluyentes, amoxicilina y azitromicina, que no están químicamente relacionados con las FQ. Los que tomaron FQ no estuvieron expuestos a amoxicilina o azitromicina durante el período de exposición.

Se eligieron estos dos antibióticos porque tienen un mecanismo de acción diferente, ya que la amoxicilina se usa ampliamente en el tratamiento de infecciones bacterianas y la azitromicina generalmente se usa para infecciones respiratorias más graves, por su espectro más amplio de cobertura bacteriana y alta penetración en los tejidos. En el grupo de comparación constó de aquellos que no tomaron ninguno de los tres antibióticos incluidos en el estudio. La demografía entre casos y controles se evaluó mediante la prueba t de Student o la prueba de chi-cuadrado. La regresión logística condicional se utilizó para ajustar según el diagnóstico previo de hipotiroidismo, poliartritis reumática y enfermedad de Lyme.

## Resultados

Identificamos 5.148 casos y 51.480 controles (Cuadro 1, ver en el enlace que aparece en el encabezado). Como la fibromialgia afecta principalmente a las mujeres, el 87% de los casos fueron mujeres. La razón de tasa ajustada (RR) para el uso de cualquier FQ, amoxicilina y azitromicina fueron 1,63 (IC 95%: 1,41–1,87), 1,64 (IC 95%: 1,46–1,85) y 1,68 (IC 95%: 1,49–1,89) (Cuadro 2, ver en el enlace del encabezado). Los RR para los pacientes que recibieron una o más de una receta fueron comparables entre los tres antibióticos (Cuadro 2). El RR para cualquier uso de FQ en comparación con cualquier uso de amoxicilina o azitromicina fue de 0,99 (IC del 95%: 0,83 a 1,18) y con la azitromicina fue de 0,97 (IC del 95%: 0,82 a 1,16).

## Discusión

Los resultados de nuestro estudio indicaron que el riesgo de fibromialgia con FQ es similar al de la amoxicilina y la azitromicina. Estos datos indican que la posible asociación entre FQ y fibromialgia se podría deber a la infección viral o bacteriana para la que se prescriben. Una serie de estudios que han demostrado que la fibromialgia podría desencadenarse por un proceso infeccioso lo confirman [6]. Nuestros datos se corroboran por la inclusión de azitromicina, un antibiótico generalmente recetado para infecciones respiratorias más graves adquiridas en la comunidad. La azitromicina tiene una alta penetración en los tejidos y también se ha demostrado que afecta a las mitocondrias de los mamíferos [9] de forma similar a las FQ [10].

Se han postulado varios mecanismos para explicar el riesgo elevado de fibromialgia con los tres antibióticos. Primero, los estudios han demostrado que la fibromialgia puede desencadenarse por una respuesta inmune secundaria a un proceso infeccioso [6, 11]. Esto puede deberse a la activación del sistema inmune que lleva a un aumento de los niveles séricos de citocinas (IL-2, IL-8 y IL-2r) además de los linfocitos que expresan receptores opiáceos que responden a la sustancia P, un modulador primario del dolor [12]. Además, los estudios transversales han demostrado que el 20% de los pacientes con fibromialgia han informado una infección previa, y otro estudio informó que el 50% de los pacientes informaron "síntomas similares a la gripe" antes del diagnóstico de fibromialgia [6, 13]. En segundo lugar, se ha encontrado que las enfermedades que resultan de una microflora intestinal alterada, como el síndrome del intestino irritable, son muy frecuentes en pacientes con fibromialgia, alcanzando tasas tan altas como 81% [14, 15]. Un trabajo reciente también ha demostrado que los antibióticos alteran la microflora intestinal al eliminar las bacterias comensales y patógenas [16]. Por lo tanto, es posible que la disbiosis intestinal desempeñe un papel en el desarrollo de la fibromialgia. Si es cierto, la disbiosis de la microflora puede exacerbar aún más el estado inmunocomprometido de los pacientes con fibromialgia, ya que las bacterias comensales son críticas para mantener una respuesta inmune saludable [17].

La fortaleza de nuestro estudio es el gran tamaño de la muestra y que se ha manejado con mucho cuidado la latencia de la enfermedad y la causalidad inversa. Como con todos los estudios epidemiológicos y el uso de datos provenientes de facturas por servicios de salud, nuestro estudio tiene limitaciones. No tuvimos acceso a las historias clínicas de los pacientes. Tampoco tenemos información sobre antecedentes familiares de fibromialgia o

consumo de alcohol, aunque es poco probable que estas variables, que son factores de riesgo y no factores de confusión, sesguen los resultados del estudio. Es posible que algunos de los casos que se han codificado como fibromialgia hayan sido una miopatía viral [18]. Sin embargo, este escenario es poco probable ya que generalmente los síntomas de infección viral se manifestarían en los primeros 60 días de usar una FQ, que es el período que excluimos del estudio.

En resumen, a pesar de los informes de caso en la literatura y los informados por varias agencias reguladoras de medicamentos de fibromialgia y uso de FQ, el riesgo parece ser similar al asociado con la amoxicilina y la azitromicina. Por lo tanto, puede deberse a una posible infección que desencadenó los síntomas de la fibromialgia.

## Conflicto de interés

Los autores no declararon ningún conflicto de interés.

## Referencias

1. FDA updates warnings for fluoroquinolone antibiotics [online]. Available at <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncement/ucm513183.htm> (last accessed 5 October 2018).
2. Golomb BA, Koslik HJ, Redd AJ. Fluoroquinolone-induced serious, persistent, multisymptom adverse effects. *BMJ Case Rep* 2015; 2015: bcr2015209821. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
3. Braun D, Petitpain N, Cosserat F, Loeuille D, Bitar S, Gillet P, et al Rupture of multiple tendons after levofloxacin therapy. *Joint Bone Spine* 2004; 71: 586–587. [PubMed] [Google Scholar]
4. Etminan M, Brophy JM, Samii A. Oral fluoroquinolone use and risk of peripheral neuropathy: a pharmacoepidemiologic study. *Neurology* 2014; 83: 1261–1263. [PubMed] [Google Scholar]
5. Cheng JZ, Sodhi M, Etminan M, Carleton B. Fluoroquinolone use and risk of carpal tunnel syndrome: a pharmacoepidemiologic study. *Clin Infect Dis* 2017; 65: 684–686. [PubMed] [Google Scholar]
6. Jiao J, Vincent A, Cha SS, Luedtke CA, Kim CH, Oh TH. Physical trauma and infection as precipitating factors in patients with fibromyalgia. *Am J Phys Med Rehabil* 2015; 94: 1075–1082. [PubMed] [Google Scholar]
7. Quintiles IMS real-world data adjudicated claims: USA [QuintilesIMS PharMetrics Plus] [online]. Available at <https://www.bridgetodata.org/node/824> (last accessed 5 October 2018).
8. Essebag V, Genest J Jr, Suissa S, Pilote L. The nested case control study in cardiology. *Am Heart J* 2003; 146: 581–590. [PubMed] [Google Scholar]
9. Salimi A, Eybagi S, Seydi E, Naserzadeh P, Kazerooni NP, Pourahmad J. Toxicity of macrolide antibiotics on isolated heart mitochondria: a justification for their cardiotoxic adverse effect. *Xenobiotica* 2016; 46: 82–93. [PubMed] [Google Scholar]
10. Lawrence JW, Claire DC, Weissig V, Rowe TC. Delayed cytotoxicity and cleavage of mitochondrial DNA in ciprofloxacin-treated mammalian cells. *Mol Pharmacol* 1996; 50: 1178–1188. [PubMed] [Google Scholar]
11. Limaye V, Smith C, Koszyca B, Blumbergs P, Otto S. Infections and vaccinations as possible triggers of inflammatory myopathies. *Muscle Nerve* 2017; 56: 987–989. [PubMed] [Google Scholar]
12. Thompson ME, Barkhuizen A. Fibromyalgia, hepatitis C infection, and the cytokine connection. *Curr Pain Headache Rep* 2003; 7: 342–347. [PubMed] [Google Scholar]
13. Buchwald D, Goldenberg DL, Sullivan JL, Komaroff AL. The 'chronic, active Epstein-Barr virus infection' syndrome and primary

- fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 1132–1136. [PubMed] [Google Scholar]
14. Hausteiner-Wiehle C, Henningsen P. Irritable bowel syndrome: relations with functional, mental, and somatoform disorders. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6024–6030. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
15. Distrutti E, Monaldi L, Ricci P, Fiorucci S. Gut microbiota role in irritable bowel syndrome: new therapeutic strategies. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 2219–2241. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
16. Langdon A, Crook N, Dantas G. The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation. *Genome Med* 2016; 8: 39. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
17. Tanoue T, Umesaki U, Honda K. Immune responses to gut microbiota-commensals and pathogens. *Gut Microbes* 2010; 1: 224–233. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
18. Aaron LA, Bradley LA, Alarcon GS, Triana-Alexander M, Alexander RW, Martin MY, et al Perceived physical and emotional trauma as precipitating events in fibromyalgia: associations with health care seeking and disability status but not pain severity. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 453–460. [PubMed] [Google Scholar]

## Solicitudes y Retiros del Mercado

Lorcaserina. **La FDA solicita la retirada del mercado de Belviq, Belviq XR (lorcaserin) para bajar de peso. El riesgo potencial de cáncer supera sus beneficios** (*FDA requests the withdrawal of the weight-loss drug Belviq, Belviq XR (lorcaserin) from the market. Potential risk of cancer outweighs the benefits*)

FDA, 13 de febrero de 2020

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requests-withdrawal-weight-loss-drug-belviq-belviq-xr-lorcaserin-market>

Traducido por Salud y Fármacos

La FDA ha solicitado que el fabricante de Belviq, Belviq XR (lorcaserina) retire voluntariamente el medicamento para bajar de peso del mercado estadounidense porque un ensayo clínico de seguridad muestra una mayor incidencia de cáncer. El fabricante de medicamentos, Eisai Inc., ha presentado una solicitud para retirar voluntariamente el medicamento.

Lo hacemos porque, en función de nuestra revisión completa de los resultados de un ensayo clínico aleatorizado que evalúa su seguridad, los riesgos de la lorcaserina superan sus beneficios.

En enero de 2020, en base al análisis preliminar de los datos, anunciamos que estábamos revisando los datos de los ensayos clínicos y alertamos al público sobre un posible riesgo de cáncer asociado a la lorcaserina.

Los pacientes deben dejar de tomar lorcaserina y hablar con su proveedor de servicios de salud sobre otras alternativas para bajar de peso.

La FDA no recomienda exámenes especiales para pacientes que han tomado lorcaserina. Hable con su profesional de la salud si tiene preguntas.

Los profesionales de la salud deben dejar de recetar y dispensar lorcaserina a los pacientes. Deberían ponerse en contacto con los pacientes que actualmente toman lorcaserina, informarles sobre el aumento en los casos de cáncer en el ensayo clínico y pídeles que dejen de tomar el medicamento. Discuta con sus pacientes estrategias alternativas para bajar de peso.

En 2012, al aprobar la lorcaserina, la FDA exigió que el fabricante del medicamento realizara un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para evaluar el riesgo de problemas cardiovasculares, y descubrió que una

proporción mayor de pacientes tratados con lorcaserina eran diagnosticados con cáncer (n = 462; 7,7%) en comparación con aquellos tratados con un placebo, que es un tratamiento inactivo (n = 423; 7,1%). El ensayo se realizó en 12,000 pacientes y tuvo una duración de cinco años. Se informó una variedad de tipos de cáncer, y varios de ellos se presentan con mayor frecuencia en el grupo tratado con lorcaserina, incluyendo el cáncer pancreático, colorrectal y pulmonar.

**Nota de Salud y Fármacos.** Habría que cuestionar las razones que tuvo la FDA para aprobar este medicamento, que no es esencial para la vida cuando hay alternativas de probada eficacia para bajar de peso que no tienen o tienen menos efectos secundarios. Los editores de Salud y Fármacos pensamos que la agencia reguladora no debería haber autorizado su comercialización hasta lograr tener toda la información necesaria para evaluar su seguridad. Las aprobaciones condicionadas a la recopilación de información adicional deberían reservarse para condiciones que no cuentan con alternativas terapéuticas.

Difenhidramina. **Adiós, difenhidramina. Es hora de retirar el antiguo antihistamínico.** (*Goodbye, Benadryl. It's time to retire the old-line antihistamine*)

Roy Benaroch

*Medpage Today*, 13 de febrero de 2020

<https://www.medpagetoday.com/blogs/kevinmd/84872>

Traducido por Salud y Fármacos

A veces, las viejas ideas y los tratamientos que llevan mucho tiempo en el mercado siguen siendo los mejores. Lo más nuevo no siempre es lo mejor. Excepto en el caso de uno de nuestros antihistamínicos más antiguos, la difenhidramina (entre los que se incluye el Benadryl). Es hora de retirar ese medicamento del mercado y evitar que se vuelva a usar.

La difenhidramina se introdujo en el mercado en 1946. En esa época, los medicamentos como la difenhidramina no tenían que superar los estándares de seguridad y eficacia que se requieren ahora. Hoy en día no se habría aprobado como medicamento de venta libre. Es más, si se aprobara como medicamento de venta con receta, su etiqueta incluiría muchas advertencias.

Ahora bien, la difenhidramina todavía es útil para ciertos usos específicos. Es el único antihistamínico comúnmente disponible que se puede usar por vía intramuscular o intravenosa. Es útil cuando se presentan reacciones extrapiramidales y (tal vez) en

casos de mareo causado por el movimiento y como sedante. (Aunque, sinceramente, hay mejores opciones). De lo que estoy hablando aquí es del uso más frecuente de la difenhidramina, como antihistamínico para tratar los síntomas de la alergia. Para este uso, es una mala elección.

### El Benadryl no es seguro

La difenhidramina causa una sedación importante. Un estudio realizado en un simulador de conducción mostró como una dosis normal de difenhidramina para adultos provocaba que la conducción de vehículos fuera peor que con un nivel de alcohol en la sangre de 0.1% (eso equivale a estar borracho). Las dosis de difenhidramina que se utilizan frecuentemente también pueden causar retención urinaria, mareos, problemas de coordinación, boca seca, visión borrosa y estreñimiento. Especialmente entre las personas mayores, la difenhidramina puede causar delirio y a largo plazo contribuir a la demencia.

En caso de sobredosis, la difenhidramina se convierte en muy peligrosa. Ha causado depresión respiratoria, coma, arritmias cardíacas y muerte, en niños y adultos, aun cuando las dosis no fueran súper altas. No es algo para tener en casa si tiene niños que se dediquen a explorar o adolescentes que puedan utilizar cualquier cosa que encuentren en el botiquín, o hay alguna persona que ya esté haciendo malabares para consumir varias píldoras. Combinar difenhidramina con cualquier otro anticolinérgico es un problema, y esto incluye a muchos medicamentos de uso frecuente, incluyendo muchos para afecciones comunes como vejiga hiperactiva, EPOC y síndrome del intestino irritable.

### Las alternativas más recientes son mucho más seguras

Los antihistamínicos de nueva generación se introdujeron en la década de 1980. Al principio, requerían receta y eran muy caros; ahora, los mejores de esta clase son baratos, genéricos y de fácil acceso sin receta.

Estos medicamentos se desarrollaron para abordar las graves preocupaciones de seguridad de la difenhidramina y otros antihistamínicos más antiguos. No cruzan la "barrera hematoencefálica", causan una sedación mínima o nula y no tienen tantos efectos secundarios. Además, aunque se tomen sobredosis masivas, no son muy peligrosos. Una revisión reciente [1] citó que nunca ha habido una muerte, ni siquiera consumiendo 30 veces la dosis recomendada.

## Solicitudes y Cambios al Etiquetado/Ficha Técnica

### Antirretrovirales de acción directa (AAD) Resumen de Seguridad (Summary Safety Review - Direct-acting antivirals - DAAs)

Health Canada, 16 de febrero de 2020

<https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/summary-safety-review-detail.php?lang=en&linkID=SSR00234>

Traducido por Salud y Fármacos

- Los antivirales de acción directa (AAD) son medicamentos de venta con receta que en Canadá se han autorizado para tratar la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC). La infección crónica por VHC es una afección grave que puede disminuir la función hepática, y provocar una cicatrización

### Las alternativas más nuevas son más efectivas, actúan más rápido y duran más

En caso de reacción alérgica grave, queremos un tratamiento que sea rápido y efectivo. Tenga en cuenta que, en caso de anafilaxia, la reacción alérgica más grave, los antihistamínicos NO son el tratamiento de primera línea. Cualquier persona que experimente una reacción anafiláctica, que puede incluir la pérdida de conciencia, problemas para respirar, urticaria generalizada y enrojecimiento, debe recibir epinefrina inyectable de inmediato y sin dudar. La epinefrina nunca debe retrasarse mientras se busca o prepara un antihistamínico. Los antihistamínicos no salvan vidas. La epinefrina sí.

Pero para las reacciones alérgicas más leves, como la urticaria simple, un antihistamínico es una buena idea. Y algunos médicos todavía prefieren la difenhidramina, porque están muy familiarizados. Pero los medicamentos más nuevos son mucho más efectivos. Actúan más rápidamente, son más efectivos para controlar los síntomas y duran mucho más, por lo que es menos probable que reaparezcan los síntomas. Y, dado que los efectos secundarios son mínimos, los médicos pueden recetar de manera segura pautas de tratamiento con hasta cuatro veces las dosis etiquetadas para indicaciones específicas (esto se ha estudiado ampliamente). Para el uso de rutina, siga las instrucciones de la etiqueta: hable con su médico si eso no funciona o si cree que necesita una dosis más alta.

El Benadryl y sus medicamentos genéricos (difenhidramina y muchos medicamentos combinados) son muy populares, y muchos médicos y enfermeras los siguen recomendando para las alergias. Sospecho que esto es solo hábito e inercia. Ninguna guía reciente de EE UU o internacional recomienda difenhidramina como tratamiento de primera línea para las afecciones alérgicas (incluyendo la rinitis alérgica y la urticaria). No estamos en 1946. Ha llegado el momento de que Benadryl se retire del mercado.

### Referencias.

1. Fein, M.N., Fischer, D.A., O'Keefe, A.W. et al. CSACI position statement: Newer generation H1-antihistamines are safer than first-generation H1-antihistamines and should be the first-line antihistamines for the treatment of allergic rhinitis and urticaria. *Allergy Asthma Clin Immunol* 15, 61 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13223-019-0375-9>

grave del hígado (cirrosis) o un cáncer de hígado (carcinoma hepatocelular).

- Health Canada revisó el posible riesgo de que el uso de AAD provocara niveles anormales de azúcar (glucosa) en sangre (disglucemia), incluyendo niveles altos (hiperglucemia) y los niveles bajos (hipoglucemia) de azúcar en sangre. Esta revisión responde a la actualización que se hizo en Europa a la información de seguridad de los AAD para incluir advertencias sobre la hipoglucemia en pacientes diabéticos que usan estos productos.

- La revisión de Health Canada concluyó que existe un vínculo entre los AAD y la disglucemia, y aportó evidencia que respalda el vínculo entre los AAD y la hipoglucemia en pacientes diabéticos.
- Health Canada trabajará con los fabricantes para actualizar la información del producto de los AAD a fin de informar a los canadienses y profesionales de la salud sobre el riesgo de disglucemia en pacientes diabéticos.

### Resultados de la revisión de seguridad

- Cuando se hizo la revisión, la información de producto canadiense para Daklinza (daclatasvir) ya incluía el riesgo de disglucemia en pacientes diabéticos. Además, la información de seguridad del producto para los medicamentos que contienen sofosbuvir recomendaban un estrecho control de los niveles de glucosa en sangre en los pacientes diabéticos y sugería que durante el tratamiento se podría tener que ajustar la dosis de medicamentos para la diabetes.
- Hasta el 20 de febrero de 2019, Health Canada había recibido 564 casos que informaban hipoglucemia, hiperglucemia y/o diabetes de nueva aparición con el uso de AAD. De estos informes, se excluyeron 538 principalmente por falta de información o porque estaban duplicados. Veintiséis (26) casos fueron retenidos. Health Canada también revisó la literatura científica y encontró 10 casos adicionales a nivel internacional. Para un total de 36 informes de casos evaluados,
  - 24 informes eran por hiperglucemia/ diabetes de nueva aparición, ocho se relacionaron con hipoglucemia/ mejoría en la diabetes, y cuatro se informaron como otros [un caso informó el nivel de azúcar en sangre como anormal, dos casos informaron que se había perdido el control del azúcar en sangre y un caso informó tanto el aumento (hiperglucemia) como la disminución (hipoglucemia) de los niveles de azúcar en la sangre]. Un (1) caso de hiperglucemia también informó muerte.
  - Dos informes de caso se evaluaron dos veces porque un caso informaba sobre el uso de dos AAD en diferentes momentos. Los eventos de hiperglucemia y muerte se evaluaron para determinar su relación de causa y efecto (causalidad).
  - Se descubrió que 27 (incluyendo la muerte reportada) estaban posiblemente vinculados con el uso de un ADD, era poco probable que tres casos estuvieran relacionados con el uso de AAD, y ocho casos no se pudieron evaluar porque la información era insuficiente.
- Una búsqueda en Vigibase, la base de datos de reacciones adversas a los medicamentos de la Organización Mundial de la Salud encontró 735 casos relacionados con disglucemia en pacientes tratados con AAD. Dado que el VHC crónico puede asociarse a trastornos de la glucosa y que los informes de casos de Vigibase contenían información limitada, los datos no se pudieron utilizar para confirmar o descartar un vínculo entre el uso de AAD y los eventos relacionados con la disglucemia.
- Esta revisión de seguridad también examinó la información de 26 estudios publicados en la literatura científica. En los estudios revisados hubo un pequeño número de informes de hipoglucemia; no se informaron eventos relacionados con

hiperglucemia. Los pacientes diabéticos fueron más vulnerables a la hipoglucemia. En conclusión, la literatura revisada apoya el hallazgo de que el tratamiento con AAD se asocia con la mejora del metabolismo de la glucosa. Se recomienda monitorear los niveles de azúcar en sangre durante el tratamiento.

- Es posible que se requiera una disminución en la dosis o en el uso de medicamentos para la diabetes a fin de prevenir la aparición de síntomas o signos de hipoglucemia.
- La revisión de la literatura identificó mecanismos biológicos para explicar cómo los AAD podrían producir hipoglucemia en pacientes diabéticos. No hubo un proceso claro que explicara cómo los AAD podrían promover el desarrollo de hiperglucemia o diabetes de nueva aparición.

### Conclusiones y acciones.

- La revisión de Health Canada concluyó que existe un vínculo entre el uso de AAD y el riesgo de disglucemia. Se han informado casos de hiperglucemia / diabetes de nueva aparición en pacientes tratados con AAD. Sin embargo, existe evidencia más sólida que respalda el desarrollo de hipoglucemia en pacientes diabéticos tratados con AAD que experimentan sensibilidad elevada a la insulina, lo que disminuye la necesidad de medicamentos para la diabetes.
- Health Canada está trabajando con los fabricantes para actualizar la información canadiense de seguridad del producto para los AAD, con el fin de informar sobre el riesgo de disglucemia en pacientes diabéticos.
- Health Canada continuará monitoreando la información de seguridad relacionada con los AAD y la disglucemia, como lo hace para todos los productos de salud que existen en el mercado canadiense, con el objetivo de identificar y evaluar posibles daños. Health Canada tomará las medidas apropiadas y oportunas cuando se identifiquen nuevos riesgos para la salud.

alemtuzumab (Lemtrada): **Restricciones actualizadas y más requisitos de monitoreo tras una revisión de reacciones cardiovasculares e inmunitarias graves** (*Updated restrictions and strengthened monitoring requirements following review of serious cardiovascular and immune-mediated reactions*) Medicines and Healthcare Regulatory Agency MHRA, 2 de febrero de 2020  
<https://www.gov.uk/drug-safety-update/lemtrada-alemtuzumab-updated-restrictions-and-strengthened-monitoring-requirements-following-review-of-serious-cardiovascular-and-immune-mediated-reactions>

Traducido por Salud y Fármacos

Se ha concluido una revisión de los beneficios y riesgos del alemtuzumab en el tratamiento de la esclerosis múltiple (incluyendo las reacciones fatales) y se ha recomendado revisar las indicaciones, añadir contraindicaciones adicionales y fortalecer los requisitos de monitoreo antes, durante y después del tratamiento. Los pacientes que reciben alemtuzumab deben ser alertados sobre los riesgos tempranos de eventos cardiovasculares y trombocitopenia alrededor del momento en

que se aplica la infusión, y sobre el riesgo posterior de reacciones inmunomediadas. Los profesionales de la salud deben informar a los pacientes sobre lo que deben hacer si desarrollan algún síntoma de estos trastornos.

### Indicación restringida

- alemtuzumab solo debe usarse como terapia para modificar la enfermedad en adultos con:
  - esclerosis múltiple remitente-recurrente que permanezca muy activa a pesar de haber completado un tratamiento adecuado con al menos una terapia de modificación de la enfermedad o
  - esclerosis múltiple remitente-recurrente grave de rápida evolución, definida como dos o más recaídas incapacitantes al año, y con una o más lesiones cerebrales, según la resonancia magnética cerebral (RM) con gadolinio, o un aumento significativo en la carga de lesiones T2 en comparación con una RM reciente.

### Nuevas contraindicaciones y requisitos revisados de monitoreo

- alemtuzumab está contraindicado en pacientes con:
  - infección activa grave hasta su resolución completa
  - hipertensión no controlada
  - antecedentes de disección arterial de las arterias cervicocefálicas
  - antecedentes de accidente cerebrovascular
  - antecedentes de angina o infarto de miocardio
  - anomalías en la coagulación, incluido el tratamiento con antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes
  - enfermedades autoinmunes (aparte de la esclerosis múltiple)
- administre alemtuzumab únicamente en un hospital con fácil acceso a instalaciones de cuidados intensivos
- vigile de cerca a los pacientes antes, durante y después de las infusiones de alemtuzumab para detectar reacciones cardiovasculares y trombocitopenia no inmune (ver Requisitos de monitoreo revisados <https://www.gov.uk/drug-safety-update/lemtrada-alemtuzumab-updated-restrictions-and-strengthened-monitoring-requirements-following-review-of-serious-cardiovascular-and-immune-mediated-reactions#monitoring>)
- vigile a los pacientes para detectar trastornos autoinmunes durante al menos 48 meses después de la última infusión: se han informado algunas reacciones autoinmunes después de este período de monitoreo de rutina

### Consejos para los pacientes

- alertar a los pacientes que reciben alemtuzumab de los signos y síntomas de reacciones adversas graves que se han descrito y se producen unos días después de una infusión, e instruirles que busquen atención médica urgente si desarrollan lo siguiente:
  - dolor en el pecho, tos con sangre o dificultad para respirar
  - desfallecimiento de la cara, dolor de cabeza intenso, dolor de cuello, debilidad en un lado o dificultad para hablar.
  - piel u ojos que se tornan amarillos u orina oscura, dolor abdominal, sangrado o facilidad para que le salgan moretones (signos de daño hepático)

- fiebre, glándulas inflamadas, hematomas o sarpullido

### Clozapina. La FDA refuerza la advertencia de que estreñimiento causado por la clozapina (Clozaril), para la esquizofrenia, si no se trata puede provocar graves problemas intestinales

FDA, 28 de enero de 2020

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/la-fda-refuerza-la-advertencia-de-que-el-estreñimiento-no-tratado-causado-por-el-medicamento-para>

La FDA está reforzando una advertencia existente de que el estreñimiento causado por el medicamento para tratar la esquizofrenia clozapina (Clozaril, Fazacla ODT, Versacloz, genéricos) puede, de manera poco frecuente, evolucionar a complicaciones intestinales graves. Esto puede ocasionar la hospitalización o incluso a la muerte si el estreñimiento no se diagnostica y trata rápidamente. El estreñimiento es un efecto secundario frecuente y conocido de la clozapina, pero se siguen informando eventos graves y mortales.

La clozapina afecta la forma en que los intestinos funcionan en la mayoría de los pacientes. Produce efectos que van desde el estreñimiento (problemas para tener una evacuación intestinal), que es un caso frecuente, hasta problemas intestinales graves, pero poco frecuentes, como la obstrucción completa del intestino. Se descubrió que, debido a la forma en que actúa la clozapina, este riesgo es mayor con la clozapina que con los otros medicamentos para tratar la esquizofrenia de su clase de fármacos. El riesgo aumenta aún más con dosis más altas de clozapina y cuando se receta en conjunto con un tipo de medicamento llamado “anticolinérgico”, que puede retardar la evacuación intestinal, y otros medicamentos que causan estreñimiento, entre ellos, los opiáceos. Muchos tipos diferentes de medicamentos tienen estos efectos anticolinérgicos.

La FDA está exigiendo que se añada una nueva advertencia y actualizaciones sobre este riesgo a la información para la prescripción de todos los productos de clozapina. Como parte de la supervisión de rutina de la FDA, continuaremos monitoreando la clozapina y comunicaremos al público información actualizada cuando esté disponible.

Es posible que los pacientes no sientan o no adviertan los síntomas del estreñimiento. Sin embargo, debería ponerse en contacto con su profesional de atención médica si sus evacuaciones intestinales son menos frecuentes de lo que es normal para usted, especialmente si no tiene una evacuación intestinal al menos tres veces a la semana, produce heces duras o secas, o tiene dificultad para expulsar gases. Debería ponerse en contacto con su profesional de atención médica inmediatamente si tiene síntomas que pueden estar asociados con problemas intestinales graves como náuseas y vómitos, distensión o hinchazón del vientre, o dolor abdominal.

Para prevenir el estreñimiento, debe comer más frutas, vegetales y cereales con alto contenido en fibra; beber mucha agua y otros líquidos, y hacer suficiente ejercicio. Es posible que también necesite tomar un laxante, así que pregúntele a su profesional de atención médica qué tipo de laxantes es el adecuado para usted. No debería dejar de tomar su medicamento de clozapina sin antes

hablar con su profesional de atención médica, ya que dejar el tratamiento puede causar que los síntomas de la esquizofrenia reaparezcan o empeoren.

Los profesionales de atención médica deben evaluar la función intestinal antes de que un paciente comience a tomar clozapina y evitar la prescripción conjunta de clozapina con otros medicamentos anticolinérgicos que puedan causar hipomotilidad gastrointestinal. Informe a los pacientes con frecuencia sobre el riesgo significativo de estreñimiento y de problemas intestinales potencialmente mortales y la necesidad de mantenerse hidratado para prevenir el estreñimiento.

Pregunte a los pacientes sobre la frecuencia y la calidad de sus evacuaciones intestinales a lo largo del tratamiento. Aconseje a los pacientes que se pongan en contacto con un profesional de atención médica de inmediato si tienen dificultad para defecar o evacuar los intestinos, no defecan al menos tres veces a la semana o lo hacen con una frecuencia inferior a la normal, o son incapaces de expulsar gases. Controle a los pacientes para detectar síntomas de posibles complicaciones asociadas con la hipomotilidad gastrointestinal como náuseas, distensión o dolor abdominal y vómitos. Considere la posibilidad de un tratamiento profiláctico laxante cuando comience a administrar la clozapina en pacientes con antecedentes de estreñimiento u obstrucción intestinal.

**Gabapentina y Pregabalina. La FDA advierte sobre problemas respiratorios graves con el uso de medicamentos para las convulsiones y las neuralgias: Gabapentina y Pregabalina** (*FDA warns of serious breathing problems with use of seizure and nerve pain medications Gabapentin and Pregabalin*) *Worst Pills, Best Pills*, 30 de enero de 2020 [https://www.worstpills.org/member/ealert.cfm?ea\\_id=130](https://www.worstpills.org/member/ealert.cfm?ea_id=130)  
Traducido por Salud y Fármacos

La FDA ha emitido una alerta importante para los pacientes que toman gabapentina (Gralise, Horizant, Neurontin) o pregabalina (Lyrica), que están aprobados para tratar, entre otras cosas, convulsiones de inicio parcial y neuralgia postherpética, una complicación tardía de la culebrilla (herpes zoster). Public Citizen's Health Research Group ha designado a ambos medicamentos como de Uso Limitado.

El 19 de diciembre de 2019, la FDA advirtió que los pacientes que usan gabapentina o pregabalina y tienen factores de riesgo respiratorio pueden sufrir problemas respiratorios graves [1]. Estos factores de riesgo incluyen el uso de analgésicos opioides y otros medicamentos que pueden deprimir la respiración a través de sus efectos sobre el sistema nervioso central (SNC) (por ejemplo, sedantes como las benzodiacepinas, incluyendo el diazepam [Valium]), y el tener trastornos pulmonares que reducen la función pulmonar, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Los pacientes de edad avanzada también tienen un mayor riesgo de problemas respiratorios cuando toman gabapentina o pregabalina.

La FDA señaló que la prescripción de gabapentina y pregabalina para resolver problemas de salud ha aumentado en los últimos años, al igual que su uso indebido y abuso. Entre 2012 y 2016, el número de pacientes que surtieron una receta de gabapentina

aumentó de aproximadamente ocho millones a 13 millones anuales, y el número de pacientes que surtieron una receta de pregabalina aumentó de 1,9 millones a 2,1 millones anuales. Es importante destacar que estos medicamentos a menudo se recetan para usos no aprobados por la FDA. Según la FDA, la gabapentina y la pregabalina se toman concomitantemente (al mismo tiempo) con opioides recetados para usos médicos y a menudo se abusan junto con los opioides.

La FDA basó su alerta de diciembre en una revisión de datos de varias fuentes que demuestran que pueden ocurrir problemas respiratorios graves cuando los pacientes con factores de riesgo respiratorio usan gabapentina o pregabalina. Estas fuentes de datos incluyeron informes entregados al sistema de informes de eventos adversos de la agencia, así como resultados de ensayos clínicos aleatorizados, controlados con placebo en individuos sanos, estudios observacionales en humanos y experimentales en animales.

Desde enero de 2012 hasta octubre de 2017, se notificaron a la FDA 49 casos de respiración deprimida en personas que tomaban gabapentina (15 casos) o pregabalina (34 casos). En 45 de los casos (92%), incluyendo los 12 casos que causaron la muerte, el paciente tenía al menos un factor de riesgo respiratorio, incluyendo el uso de un opioide u otro medicamento depresor del SNC o una disminución de la función pulmonar relacionada con la edad.

Los datos de varios pequeños ensayos aleatorizados, controlados con placebo, en individuos sanos que fueron revisados por la FDA revelaron que el uso de gabapentina o pregabalina sola o en combinación con un opioide causa depresión respiratoria. Del mismo modo, los resultados de los estudios observacionales mostraron que los pacientes expuestos a gabapentina antes de la cirugía tenían más probabilidades de experimentar depresión respiratoria después de la cirugía que aquellos no expuestos al medicamento.

Finalmente, los experimentos en animales demostraron que tanto la gabapentina como la pregabalina administradas solas y en combinación con opioides deprimen la respiración. La FDA concluyó que los estudios en animales que se han publicado "sugieren que [la gabapentina y la pregabalina] tienen un efecto depresivo, independiente de la dosis, en la respiración y pueden aumentar la depresión respiratoria causada por los opioides".

En respuesta a esta información, la FDA exige que se agreguen nuevas advertencias al etiquetado de todos los productos farmacológicos con gabapentina y pregabalina. La agencia también ordenó a los fabricantes de estos productos que realicen ensayos clínicos adicionales para evaluar mejor el potencial de abuso de estos medicamentos, especialmente cuando se combinan con opioides.

#### **Lo que puede hacer**

Si está tomando gabapentina o pregabalina, debe evitar el uso concomitante de medicamentos opioides u otros depresores del SNC, especialmente si es anciano o tiene EPOC u otra enfermedad pulmonar. No tome nunca estos medicamentos en dosis más altas o con más frecuencia a lo recetado porque hacerlo podría causar problemas respiratorios graves o la muerte.

También debe buscar atención médica inmediata si usted o alguien a quien usted cuida desarrolla los siguientes síntomas, ya que pueden ser indicativos de respiración deprimida:

- confusión o desorientación.
- mareos o aturdimiento inusual
- somnolencia extrema
- respiración lenta, superficial o difícil
- falta de respuesta, lo que significa que la persona no responde o no reacciona normalmente o no puede despertarla
- piel azulada, especialmente en los labios, dedos de manos y pies.

#### Referencia

Food and Drug Administration. Drug safety communication: FDA warns about serious breathing problems with seizure and nerve pain medicines gabapentin (Neurontin, Gralise, Horizant) and pregabalin (Lyrica, Lyrica CR) when used with CNS depressants or in patients with lung problems. December 19, 2019. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/la-fda-advierte-acerca-de-problemas-respiratorios-graves-con-los-medicamentos-para-convulsiones-y>

#### Montelukast. La FDA exige una advertencia de recuadro para el montelukast (Singulair) por efectos secundarios graves para la salud mental; advierte restringir el uso a la rinitis alérgica

FDA, 4 de marzo de 2020

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/la-fda-exige-un-recuadro-de-advertencia-acerca-de-los-efectos-secundarios-graves-para-la-salud>

La FDA está reforzando las advertencias existentes acerca de graves cambios en el comportamiento y en el estado de ánimo que ocurren con montelukast (Singulair y genéricos), un medicamento recetado para el asma y la alergia.

Tomamos esta medida después de que una revisión de la información disponible nos llevó a volver a evaluar los beneficios y riesgos del uso de montelukast. La información de prescripción de montelukast ya incluye advertencias acerca de los efectos secundarios sobre la salud mental, que incluyen pensamientos o acciones suicidas; sin embargo, muchos profesionales de atención médica y pacientes/cuidadores no están al tanto del riesgo. Después de realizar una revisión extensa de la información disponible y de convocar a un panel de expertos externos hemos decidido que se requiere una advertencia más enfática, y por lo tanto determinamos que es adecuado añadir una advertencia de recuadro.

Debido al riesgo de los efectos secundarios sobre la salud mental, puede que los beneficios de montelukast no superen los riesgos en algunos pacientes, en particular cuando los síntomas de la enfermedad pueden ser leves y se pueden tratar adecuadamente con otros medicamentos. Para la rinitis alérgica, también conocida como fiebre del heno, hemos determinado que montelukast debe reservarse para quienes el tratamiento con otros medicamentos para la alergia no resulta eficaz o no pueden tolerarlos. Para pacientes con asma, recomendamos que los profesionales de atención médica consideren los beneficios y

riesgos de efectos secundarios sobre la salud mental antes de recetar montelukast.

Los pacientes y los padres/cuidadores deben interrumpir montelukast y hablar con un profesional de atención médica de inmediato si usted o el niño experimentan cambios en el comportamiento o el estado de ánimo mientras toman el medicamento. Entre ellos:

- agitación, incluida la conducta agresiva u hostilidad
- problemas de atención
- pesadillas o sueños intensos
- depresión
- desorientación o confusión
- ansiedad
- alucinaciones (ver o escuchar cosas que no están realmente allí)
- irritabilidad
- problemas de memoria
- síntomas obsesivo-compulsivos
- inquietud
- sonambulismo
- tartamudeo
- pensamientos y acciones suicidas
- temblor o estremecimiento
- dificultad para dormir
- movimientos musculares incontrolables

Únicamente debe tomar montelukast para la rinitis alérgica o fiebre del heno si no puede tolerar otros medicamentos o si no funcionan para usted. Existen muchos otros medicamentos para la alergia que están ampliamente disponibles, incluyendo los medicamentos de venta libre. Entre ellos los antihistamínicos como loratadina (Alavert, Claritin), fexofenadina (Allegra), cetirizina (Zyrtec), levocetirizina (Xyzal) y difenhidramina (Benadryl [Nota de Salud y Fármacos: ver nota anterior que desaconseja el uso de difenhidramina]), además de los aerosoles nasales con esteroides como fluticasona (Flonase), triamcinolona (Nasacort) y budesonida (Rhinocort). Como alternativa, las vacunas contra la alergia han demostrado disminuir los síntomas de rinitis alérgica. Hable con su farmacéutico o profesional de atención médica para que le ayude a decidir cuál podría ser mejor.

Los profesionales de atención médica deben considerar los riesgos y beneficios de montelukast al decidir recetar o continuar el tratamiento con el medicamento para un paciente. Aconseje a todos los pacientes que toman montelukast acerca de sus efectos secundarios sobre la salud mental, y recomiende interrumpir el medicamento y contactar a un profesional de atención médica de inmediato si desarrollan cualquier síntoma que esté incluido en la lista, aunque no exclusivamente, de la tabla que se indica más arriba. Tenga presente que algunos pacientes han reportado eventos neuropsiquiátricos después de discontinuar el montelukast.

Únicamente recete montelukast para la rinitis alérgica en pacientes que tengan una respuesta inadecuada o intolerancia a los tratamientos alternativos.

**Tramadol. Public Citizen quiere restricciones más estrictas para el opioide tramadol** (*News Brief: Public Citizen seeks tighter restrictions on opioid tramadol*)

*Worst Pills Best Pills Newsletter*, febrero de 2020

[https://www.worstpills.org/member/newsletter.cfm?n\\_id=1317](https://www.worstpills.org/member/newsletter.cfm?n_id=1317) (\$\$\$)

Traducido por Salud y Fármacos

El opioide tramadol (Conzip, Ultracet, Ultram) debe transferirse a una clasificación más restrictiva de sustancias controladas porque está sobre prescrito, a menudo es mal utilizado, y es altamente adictivo y potencialmente mortal, dijo Public Citizen el 6 de noviembre de 2019 en una solicitud a la FDA y a la Drug Enforcement Administration (DEA) [1].

El tramadol se comercializó por primera vez en EE UU en 1995 y la FDA lo ha aprobado para tratar el dolor intenso en adultos cuando los tratamientos alternativos no opioideos son inadecuados. En EE UU, durante 20 años ni siquiera se clasificó como una sustancia controlada. Finalmente se incluyó en la categoría IV de la Ley de Sustancias Controladas en 2014: débilmente controlado. Los medicamentos de la categoría IV son aquellos que se consideran con bajo potencial de abuso y bajo riesgo de dependencia.

La inclusión de tramadol en la categoría IV es uno de los muchos factores que contribuyen a la epidemia de sobredosis de opioides que estamos viviendo, dijo Public Citizen a las agencias. La epidemia se cobró casi 400.000 vidas entre 1999 y 2017.

Desde 2014, se ha acumulado evidencia de que el tramadol presenta riesgos significativos para la salud pública similares a los opioides de la categoría II, que se controlan más estrictamente. Se ha convertido en uno de los opioides más comúnmente recetados en EE UU y, según estudios de salud del gobierno, en 2018 más de 1,5 millones de personas lo utilizaron indebidamente.

A diferencia de los opioides clasificados adecuadamente bajo las restricciones más débiles de la categoría IV, se sabe que las sustancias controladas que aparecen en la lista II tienen muchas probabilidades de ser mal utilizadas. Esta categoría incluye el fentanilo, la hidrocodona y la oxicodona. Los fármacos en esa categoría tienen restricciones de prescripción mucho más estrictas para evitar su uso indebido y el abuso. Public Citizen instó a la DEA y a la FDA a reclasificar el tramadol de manera expedita en la categoría II.

Public Citizen's Health Research Group ha designado el tramadol como No usar porque, a diferencia de otros opioides, puede provocar convulsiones.

**Referencia**

Public Citizen. Citizen petition to the Drug Enforcement Administration and the Food and Drug Administration to Reschedule Tramadol from Schedule IV to Schedule II. November 6, 2019. <https://www.citizen.org/wp-content/uploads/2497.pdf>. Accessed November 10, 2019.

**Reacciones Adversas e Interacciones****1.315 Interacciones Farmacológicas**

Editado por Lourdes Girona Bromos

Editorial Médica JIMS, S.L.

<http://jimsmedica.com/interacciones-farmacologicas/>

ISBN 978-84-95062-67-3

Extensión: 788 páginas

Formato DIN A5 y en formato electrónico

Las interacciones farmacológicas (IF) no son el único problema relacionado con los medicamentos que puede tener un paciente polimedcado, pero es uno de los potencialmente evitables o de mejor control. Así empieza la introducción al libro 1.025 Interacciones Farmacológicas; y ese fue el motor que nos impulsó a la realización de ese libro en el año 2014 y el que nos ha llevado a actualizarlo.

Las IF se producen, en general, por dos mecanismos diferentes, clasificándose así en farmacodinámicas y farmacocinéticas. Las primeras son relativamente previsibles ya que se relacionan con los efectos de los medicamentos, tanto terapéuticos como adversos, y suelen ser comunes a los componentes de un mismo grupo terapéutico. En el caso de las farmacocinéticas, los potentes inhibidores e inductores enzimáticos, van a ser los responsables de que se produzca la interacción, son los «fármacos precipitantes»; los que son sensibles a los cambios metabólicos son los «fármacos objetos» de la interacción. En este grupo, cabe citar los que tienen un estrecho margen terapéutico. También tienen un papel destacado los transportadores de

membrana, como la glicoproteína P, el BCRP, los OAT, los OCT,... que al igual que los isoenzimas metabólicos tienen la capacidad de ser inhibidos o inducidos. En estos casos, la monitorización terapéutica puede ser la solución para asegurarnos de que nos encontramos dentro de los márgenes terapéuticos y de seguridad, así como el conocimiento de los potentes inhibidores o inductores enzimáticos o de los transportadores.

Por ello, 1.315 Interacciones Farmacológicas además de actualizar la información y revisar el contenido del libro anterior 1.025 Interacciones Farmacológicas, introduce una Tabla de Citocromos y Transportadores en la que se detallan los medicamentos más significativos, incluidos en el libro, que pueden afectar o ser afectados por la inhibición o la inducción de los isoenzimas, así como por los transportadores más significativos.

En el complejo escenario terapéutico actual, aparece esta nueva edición cuyo objetivo es ayudar a evitar y/o paliar las consecuencias negativas que para el paciente tiene una interacción farmacológica. Esperamos que 1.315 Interacciones Farmacológicas les pueda ser de utilidad; su fin no es otro que mejorar la efectividad y seguridad de los tratamientos farmacológicos.

## **Farmacogenética: la FDA publica un cuadro de interacciones gen-fármaco** (*Pharmacogenetics: FDA releases table of gene-drug interactions*)

Michael Mezher

*Regulatory Focus*, 20 de febrero de 2020

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2020/2/pharmacogenetics-fda-releases-table-of-gene-drug>

Traducido por Salud y Fármacos

La FDA publicó el jueves un cuadro que identifica más de 50 interacciones gen-fármaco que, según la agencia, están respaldadas por evidencia científica y anunció que está considerando nuevos enfoques para evaluar las asociaciones farmacogenéticas.

"Consistente con nuestra misión de proteger y promover la salud pública, creemos que es importante tomar medidas para ayudar a asegurar que las afirmaciones que se hacen para justificar las pruebas farmacogenéticas que se ofrecen hoy se basen en ciencia sólida, para evitar el manejo inapropiado de los medicamentos de los pacientes", dijeron el Director del Centro de Dispositivos y Salud Radiológica Jeff Shuren y la Directora del Centro de Evaluación e Investigación en Medicamentos Janet Woodcock.

### **Antecedentes**

El lanzamiento del cuadro se produce después de años de lidiar con la forma en que la FDA debe abordar las pruebas farmacogenéticas (PGx) y en general con todas las pruebas de laboratorio (LDT). En 2018, la FDA emitió una comunicación de seguridad y una declaración informando que muchas pruebas genéticas que pretenden predecir la respuesta de un paciente a los medicamentos no han sido revisadas por la agencia y pueden no estar respaldadas por evidencia científica o clínica.

Al mismo tiempo, varios grupos de la industria, incluyendo la Asociación Americana de Laboratorios Clínicos (ACLA) y la Coalición para Preservar el Acceso a la Información Farmacogenómica, han rechazado los esfuerzos de la FDA para tomar medidas enérgicas contra las pruebas farmacogenéticas.

En una petición ciudadana presentada el mes pasado en nombre de la Coalición para Preservar el Acceso a la Información Farmacogenómica, la firma de abogados Hyman, Phelps & McNamara pidió a la FDA que revisara su comunicación de seguridad y afirmara que los fabricantes de pruebas "pueden comunicar información sobre las interacciones gen-fármaco en los informes de pruebas genéticas cuando dicha información esté respaldada por evidencia adecuada y no esté contraindicada por la información de las etiquetas de los medicamentos".

### **Cuadro de asociaciones de farmacogenética**

La FDA dice que el objetivo del cuadro es "proporcionar la visión de la agencia sobre el estado actual de la ciencia en el campo de la farmacogenética" e incluye interacciones entre genes y medicamentos que están bien establecidas y aparecen en el etiquetado, y algunas interacciones que, aunque no aparecen en el etiquetado, están respaldadas por suficiente evidencia científica.

El cuadro también indica las asociaciones farmacogenéticas que pueden tener un impacto en la seguridad de un medicamento o en

la respuesta de un paciente, y las asociaciones gen-medicamento para las que no se ha establecido su impacto.

La FDA enfatiza que el cuadro no está completo y que continuará revisando la evidencia científica para ampliar la lista, incluyendo las pautas desarrolladas por el Consorcio de Implementación de Farmacogenética Clínica. La agencia también abrió un expediente público para solicitar comentarios de las partes interesadas sobre asociaciones farmacogenéticas específicas que deberían o no ser consideradas para su inclusión en el cuadro.

El cuadro se acompaña de una serie de exenciones de responsabilidad, incluyendo que: "La composición genética de cada paciente es solo uno de los muchos factores que pueden afectar las concentraciones y las respuestas al medicamento", y que la FDA no necesariamente respalda que se hagan pruebas farmacogenéticas para las interacciones incluidas en la lista.

La FDA también dice que el cuadro "no pretende afectar los requisitos o políticas regulatorias actuales, incluyendo la política de la FDA con respecto a las pruebas diagnósticas complementarias. El cuadro tampoco pretende hacer una evaluación sobre el uso seguro y efectivo de los requisitos reglamentarios para las pruebas que detectan variantes en los genes a los que se hace referencia, ni para proporcionar información exhaustiva sobre las interacciones gen-fármaco descritas".

A pesar de esos descargos de responsabilidad, la lista podría ofrecer información a los fabricantes de pruebas farmacogenéticas sobre lo que la agencia considera evidencia suficiente para respaldar asociaciones farmacogenéticas específicas.

Se puede acceder al cuadro (en inglés) en este enlace <https://www.fda.gov/medical-devices/precision-medicine/table-pharmacogenetic-associations>

### **Años más tarde, los datos sin procesar de los ensayos clínicos nos indican el alcance de los riesgos cardíacos de Avandia**

(*Years later, raw clinical trial data tells us the extent of Avandia's heart risks*)

Ed Silverman

*Statnews*, 5 de febrero de 2020

<https://www.statnews.com/pharmalot/2020/02/05/avandia-heart-attacks-glaxo-trial-data/>

Traducido por Salud y Fármacos

Archive esto en "La diferencia que puede representar el tener acceso a datos a nivel de paciente".

En 2007, surgió una controversia sobre la seguridad de un medicamento de uso frecuente para la diabetes llamado Avandia, ya que un análisis detectó un mayor riesgo de ataque cardíaco [1]. Los resultados provocaron audiencias en el Congreso sobre la supervisión regulatoria, la FDA exigió estudios más rigurosos para medicamentos similares, y se acusó a GlaxoSmithKline (GSK) de presuntamente manipular datos en un juicio concurrente por la seguridad del medicamento.

En una escala más amplia, el episodio, que inicialmente llevó a la FDA a endurecer las restricciones del medicamento, hizo que se cuestionara el acceso a los datos sin procesar de los ensayos. Ahora, un nuevo análisis ha confirmado en gran medida los hallazgos. Y aunque hay algunos matices que aclaran el alcance de los riesgos cardíacos que se detectaron en ese momento, el esfuerzo subraya el valor de contar con esos datos de los ensayos clínicos para identificar señales de seguridad importantes.

Específicamente, los últimos hallazgos, provenientes de un metaanálisis, indican que Avandia se asocia con un mayor riesgo cardiovascular, especialmente de insuficiencia cardíaca. Los investigadores también concluyeron que el riesgo de ataques cardíacos entre los usuarios de Avandia era mayor cuando se analizaban los datos a nivel del paciente, en lugar de utilizar otros estudios que simplemente ofrecían resúmenes de los datos del ensayo.

Sin embargo, los investigadores dicen que este último análisis, que se publicó en BMJ [2], fue posible solo porque Glaxo, como parte de una iniciativa reciente de ampliar el acceso a los datos de los ensayos, facilitó el acceso a los datos a nivel de paciente. Y los investigadores subrayan que dicho acceso ha sido la clave para resolver los riesgos asociados con Avandia, pero unos años después.

"No hubiéramos podido estimar los riesgos cardíacos sin tener acceso a los datos sin procesar de los ensayos", dijo Joshua Wallach, uno de los autores del estudio, profesor asistente de epidemiología en la Escuela de Salud Pública de Yale. "Hubiéramos tenido que depender del resumen de los datos, pero estudios anteriores han demostrado que esto puede producir informes erróneos o subregistro de señales de seguridad y eventos adversos".

A raíz de los escándalos reveladores sobre los datos de los ensayos y la seguridad de los productos, Glaxo lideró un esfuerzo para facilitar que los investigadores soliciten dicha información a varios fabricantes de medicamentos. En 2015, por ejemplo, Glaxo proporcionó datos sobre su antidepresivo Paxil, que los investigadores independientes utilizaron para demostrar la imprecisión de sus optimistas afirmaciones de que el medicamento era seguro y efectivo para los jóvenes.

En cuanto a Avandia, los investigadores analizaron 33 ensayos para los que disponían de datos a nivel del paciente y otros 103 ensayos para los que no tenían ese detalle de información. En general, descubrieron que Avandia se asociaba con un riesgo elevado de ataques cardíacos, insuficiencia cardíaca, muertes cardiovasculares y criterios de valoración compuestos, que incluían todos los riesgos cardíacos, aunque los niveles de riesgo oscilaban.

Por ejemplo, encontraron un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca a la informada previamente, y un riesgo elevado de ataques cardíacos, pero a un nivel inferior al informado anteriormente. "Si bien esto no necesariamente significa que el mayor riesgo observado no sea clínicamente relevante,

simplemente dificulta concluir si estos hallazgos confirman o refutan la evidencia previa", dijo Wallach.

"En general, nuestro objetivo principal no era confirmar o refutar los riesgos cardiovasculares informados en estudios anteriores", continuó. "Nuestros análisis demuestran el impacto de evaluar la seguridad de los medicamentos utilizando los datos compartidos, y cómo el acceso a esta información puede mejorar nuestra capacidad para identificar y clasificar los eventos adversos".

No obstante, el Dr. Steven Nissen, director académico del Instituto del Corazón y Medicina Vasculard de la Clínica Cleveland, coautor del análisis de 2007 que provocó el escándalo sobre Avandia, dijo que los últimos análisis ratifican los resultados iniciales de su estudio.

"Nunca tuve dudas de que (Avandia) aumenta los eventos cardiovasculares", nos dijo. "Por eso no está disponible en Europa ni en muchos otros países, y apenas se prescribe en EE UU. En mi opinión, siempre tuvimos suficientes datos para concluir que un medicamento con este nivel de sospecha de aumentar el riesgo cardiovascular, cuyo único beneficio es reducir el nivel de azúcar en la sangre: no es un medicamento que deberían consumir los pacientes.

"Pero nunca me dieron acceso a los datos individuales de los pacientes. Los solicité a Glaxo y no los compartieron. Con esta iniciativa de transparencia, el medicamento se ve aún peor".

En definitiva, los últimos hallazgos pueden fortalecer la respuesta de la FDA, según el Dr. Joseph Ross, otro coautor del estudio y profesor de medicina y políticas de salud pública en Yale. Junto con el Dr. Harlan Krumholz, un cardiólogo de Yale que también fue coautor del estudio de Avandia, Ross, en 2009, tras analizar los datos a nivel del paciente publicó un artículo que muestra el riesgo de ataque cardíaco con el analgésico Vioxx [3].

"Creo que la FDA debería sentirse reivindicada", dijo Ross. "Fueron cautelosos y tomaron el enfoque correcto. Fortalecieron los pasos de seguridad después del análisis de 2007, y luego continuaron sopesando la evidencia. Pero si tenemos acceso a los datos correctos, a veces se puede facilitar todo el proceso".

#### Referencias

1. Nissen SE, Wolski K. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. *N Engl J Med* 2007; 356:2457-2471 DOI: 10.1056/NEJMoa072761 [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa072761?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3dwww.ncbi.nlm.nih.gov](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa072761?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dwww.ncbi.nlm.nih.gov)
2. Wallach Joshua D, Wang Kun, Zhang Audrey D, Cheng Deanna, Grossetta Nardini Holly K, Lin Haiqun et al. Updating insights into rosiglitazone and cardiovascular risk through shared data: individual patient and summary level meta-analyses *BMJ* 2020; 368 :17078 <https://www.bmj.com/content/bmj/368/bmj.17078.full.pdf>
3. Ross JS, Madigan D, Hill KP, Egilman DS, Wang Y, Krumholz HM. Pooled analysis of rofecoxib placebo-controlled clinical trial data: lessons for postmarket pharmaceutical safety surveillance. *Arch Intern Med.* 2009;169(21):1976-1985. doi:10.1001/archinternmed.2009.394

**Metotrexato. Estudio investiga las tasas de eventos adversos de un medicamento de uso frecuente en la artritis reumatoide**  
(*Study investigates rates of adverse events for common rheumatoid arthritis drug*)

Brigham and Women's Hospital

Comunicado de Prensa, 17 de febrero de 2020

[https://www.eurekalert.org/pub\\_releases/2020-02/bawh-si021120.php](https://www.eurekalert.org/pub_releases/2020-02/bawh-si021120.php)

Traducido por Salud y Fármacos

El uso de dosis bajas de metotrexato se relacionó con un mayor riesgo de cáncer de piel y efectos secundarios gastrointestinales, pulmonares y sanguíneos.

El metotrexato es un medicamento de uso frecuente con una larga historia. Durante los últimos 40 años, se ha utilizado para tratar una variedad de enfermedades. Hoy es el medicamento que más se utiliza en el mundo para tratar enfermedades reumáticas sistémicas y es el primer medicamento que el médico receta a los pacientes con artritis reumatoide. Pero, a pesar de que lo utilizan millones de personas, no hay datos sólidos sobre sus tasas de los efectos secundarios. Los estudios observacionales han sugerido que el metotrexato puede elevar el riesgo de que una persona sufra una variedad de eventos adversos, como toxicidad hepática, anemia y dificultad para respirar, pero se desconoce la magnitud del riesgo. Los investigadores del Hospital Brigham and Women's, aprovechando los datos del ensayo de reducción de la inflamación cardiovascular (Cardiovascular Inflammation Reduction Trial -CIRT), un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, han podido determinar con mucha más precisión las tasas de eventos adversos para las personas que consumen metotrexato, y han encontrado un aumento de pequeño a moderado en el riesgo de cáncer de piel, eventos adversos gastrointestinales, infecciosos, pulmonares y sanguíneos. Los resultados se publican en *Annals of Internal Medicine*.

"El metotrexato es un medicamento fundamental para una variedad de enfermedades inflamatorias, especialmente para la artritis reumatoide", dijo Daniel Solomon, MD, MPH, reumatólogo de la División de Reumatología, Inflamación e Inmunología del Brigham. "A lo largo de las décadas, hemos ido aprendiendo sobre sus efectos secundarios, pero solo a partir de pequeños estudios. Tanto los médicos como los pacientes cuestionaban la seguridad del medicamento. Nuestro estudio ofrece un perfil detallado de efectos secundarios que creo que nos ayudará a recetar el metotrexato de manera informada".

Solomon y sus colegas analizaron los datos de 4.786 participantes en CIRT que fueron asignados al azar para recibir dosis bajas de metotrexato con folato o un placebo. De los 2.391 sujetos que recibieron metotrexato, el 87% experimentó un evento adverso de interés en comparación con el 81,5% de los que fueron asignados al azar a placebo.

Según Solomon, el hallazgo más sorprendente del equipo fue una duplicación del riesgo de cáncer de piel para los participantes que tomaron metotrexato (53 incidentes de cáncer de piel versus 26 para placebo). Este resultado puede ser particularmente importante porque los pacientes con artritis psoriásica, una forma de artritis que afecta a personas con psoriasis, ya tienen un mayor riesgo de cáncer de piel.

Los eventos adversos gastrointestinales, infecciosos, pulmonares y hematológicos también fueron elevados, pero el aumento del riesgo fue de leve a moderado. Como se anticipó, el equipo también observó un aumento de pruebas hepáticas anormales y cinco casos de cirrosis en el brazo de metotrexato versus cero en el brazo de placebo. Los autores señalan que los participantes en CIRT no tenían artritis reumatoide ni otras enfermedades reumáticas y es posible, aunque poco probable, que las tasas de eventos adversos puedan ser diferentes fuera de la población CIRT.

"Ahora tenemos cifras reales que podemos compartir con los pacientes cuando hablamos de los efectos secundarios", dijo Solomon. "Definitivamente, no sugeriríamos que este medicamento es demasiado peligroso para administrarlo. Pero tener un perfil claro de efectos secundarios nos permite administrarlo con los ojos bien abiertos y con un mejor conocimiento de los riesgos y beneficios de un medicamento antiguo".

**Referencia**

Solomon, DH et al. "Adverse Effects of Low Dose Methotrexate in a Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial: Adjudicated Results from the Cardiovascular Inflammation Reduction Trial" *Annals of Internal Medicine* DOI: 10.7326/M19-3369

**El rituximab ¿es seguro a largo plazo? Resultados de una investigación reciente** (*Is Rituximab safe long-term? Recent research context*)

Scott Harris

MedPage Today, 16 de enero de 2020

<https://www.medpagetoday.com/reading-room/acrr/rheumatoidarthritis/84403>

Traducido por Salud y Fármacos

Los pacientes con artritis reumatoide (AR) enfrentan un mayor riesgo de infección, linfomas y enfermedades cardiovasculares que la población general. Pero los biológicos antirreumáticos que modifican la enfermedad (bDMARD) y se utilizan para prevenir el daño y la discapacidad articular asociada con la AR pueden aumentar el riesgo de neoplasias e infecciones.

El agente biológico, rituximab, un anticuerpo monoclonal anti-CD20 que ataca y agota las células B positivas para CD20, se utiliza en combinación con metotrexato (MTX) para tratar la AR en pacientes que han tenido una respuesta inadecuada a uno o más agentes anti-TNF. Hasta la fecha, sin embargo, "los datos de seguridad para los pacientes con AR que reciben rituximab a largo plazo son limitados", observaron Kevin Winthrop, MD, MPH, de Oregon Health and Science University, y sus colegas.

Esa falta de datos estimuló a estos investigadores a realizar su estudio sobre la seguridad de Rituxan en pacientes con artritis reumatoidea que habían tenido una respuesta inadecuada a una terapia previa anti-TNF (SUNSTONE), que se publicó recientemente en *Arthritis Care & Research* [1]. Específicamente, los investigadores querían documentar la incidencia de infecciones clínicamente significativas, que definieron como "infecciones graves e infecciones ambulatorias que requerían tratamiento intravenoso con antibióticos".

El estudio dio seguimiento a 989 pacientes que recibieron una o más dosis de rituximab, con un total de 3.844 pacientes-año (duración media de 3,9 años). El rituximab se administró según las recomendaciones de la etiqueta o según el criterio del médico tratante.

"Para la mayoría de los efectos adversos clave, las tasas de incidencia fueron similares a las proporcionadas por los datos históricos", escribió Winthrop et al. "Sin embargo, las tasas de infecciones clínicamente significativas en esta cohorte de pacientes ... fueron más altas que las observadas en otros ensayos clínicos o poblaciones incluidas en los registros de pacientes con AR tratados con rituximab, pero más bajas que las reportadas en una cohorte similar de la población de Medicare. Las tasas fueron elevadas en pacientes que concomitantemente recibieron glucocorticoides a largo plazo. Según hallazgos anteriores, las tasas de infección fueron estables en el tiempo y con exposición repetida a rituximab. No se observaron nuevas señales de seguridad".

Las tasas respectivas de incidencia (IR) de infecciones significativas, eventos cardiovasculares o trombóticos y convulsiones fueron respectivamente 8,87 (IC 95% 7,98-9,86), 1,95 (IC 95% 1,56-2,45) y 0,18 (IC 95% 0,09-0,38) por 100 años paciente.

Durante el estudio, ocurrieron un total de 544 eventos adversos graves en 294 pacientes (29,7%); el 53,7% de todos los eventos adversos (EA) graves (292 de 544) fueron infecciones. Las categorías de EA graves más frecuentes fueron infecciones e infestaciones (N = 163 [16,5%]); trastornos cardíacos (N = 46 [4,7%]); y trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (N = 44 [4,4%]).

Ocurrieron un total de 341 infecciones significativas en 197 pacientes (20%). La mayoría de las infecciones significativas (85,6%) también se clasificaron como graves, resultando en una IR de infecciones graves de 7,60 (IC del 95%: 6,77 a 8,52).

Las tasas de infecciones significativas fueron similares en las personas que habían recibido previamente tratamiento con esteroides sistémicos y en las que no (IR 9,03 [IC 95% 7,79-10,48] versus 8,71 [IC 95% 7,48-10,13]). Sin embargo, las tasas de infección fueron más altas en los pacientes que recibieron esteroides sistémicos concomitantemente con rituximab en comparación con aquellos que no lo hicieron (IR 9,71 [IC 95% 8,63-10,92] versus 6,43 [IC 95% 5,02-8,23]).

Winthrop y sus colegas identificaron algunas limitaciones en su estudio, incluyendo el hecho de que la dosis, la frecuencia y la duración del tratamiento con rituximab variaron entre los pacientes del estudio.

Winthrop ha recibido honorarios de consultoría de AbbVie, Amgen, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Genentech, Pfizer y UCB.

#### Referencia

Winthrop KL, et al "Long-term safety of rituximab in patients with rheumatoid arthritis: Results of a five-year observational study" *Arthr Care Res* 2019; 71(8): 993-1003.

#### Sales de Cesio. **Alerta de salud pública sobre suplementos dietéticos que contienen sales de cesio** (*Public health alert concerning dietary supplements containing cesium salts*)

FDA, 5 de febrero de 2020

<https://www.fda.gov/food/dietary-supplement-products-ingredients/public-health-alert-concerning-dietary-supplements-containing-cesium-salts>

Traducido por Salud y Fármacos

La FDA advierte a los consumidores que eviten el uso de suplementos dietéticos que contengan cloruro de cesio o cualquier otra sal de cesio (denominados colectivamente "suplementos dietéticos que contienen sales de cesio") debido a riesgos de seguridad significativos, incluyendo toxicidad cardíaca y posible muerte. La FDA también está alertando a los profesionales de la salud sobre los riesgos asociados con los suplementos dietéticos que contienen sales de cesio.

#### Resumen del problema y alcance

La FDA advierte a los consumidores y a los profesionales de la salud que eviten usar o recomendar suplementos dietéticos que contengan sales de cesio. Múltiples informes de casos clínicos y estudios no clínicos muestran importantes preocupaciones de seguridad relacionadas con el uso de tales productos, incluyendo arritmias cardíacas potencialmente mortales, hipocalcemia (bajo potasio), convulsiones, síncope (desmayo, falta de respuesta) y muerte.

Las sales de cesio, como el cloruro de cesio, a veces se promueven como tratamientos alternativos para el cáncer. Nunca se ha demostrado que las sales de cesio sean seguras y efectivas para tratar el cáncer o para cualquier otro uso.

Si bien parece que actualmente hay pocos suplementos dietéticos en el mercado que contengan sales de cesio, los consumidores deben ser conscientes de los riesgos asociados a ellos y deben evitar comprar y usar dichos productos.

#### Acciones de la FDA

En respuesta a una Petición Ciudadana presentada por Public Citizen y Public Citizen's Health Research Group, la FDA realizó una revisión exhaustiva de la base de datos del Sistema de Informe de Eventos Adversos (CAERS) CFSAN relacionada con las sales de cesio y analizó otra información disponible, incluyendo estudios publicados e informes de casos, para evaluar la seguridad de los suplementos dietéticos que contienen sales de cesio. La revisión identificó múltiples informes de casos clínicos y estudios no clínicos que sugieren que el cloruro de cesio y otras sales de cesio presentan riesgos de seguridad significativos.

Además, en julio de 2018, la FDA advirtió a los profesionales de la salud que las sales de cesio que se incluyen en las preparaciones galénicas presentan un riesgo de seguridad significativo.

#### Recomendaciones para consumidores

Aunque la FDA recomienda que los consumidores no compren ni usen suplementos dietéticos que contengan sales de cesio, si usted (o alguien a su cargo) experimenta un evento adverso mientras usa un suplemento dietético que contiene sales de cesio, deje de consumir el producto, busque inmediatamente atención o asesoramiento médico, e informe el evento adverso a la FDA, a

través del Portal de informes de seguridad, o a la agencia reguladora de su jurisdicción. Los consumidores también pueden llamar al coordinador de quejas de consumidores de la FDA para hablar directamente con una persona sobre una queja o evento adverso.

La FDA recomienda a los consumidores que hablen con su profesional de la salud antes de decidir comprar o usar un suplemento dietético. Si un consumidor piensa que un suplemento dietético puede haber causado una reacción o enfermedad, debe dejar de usar el producto de inmediato, contactar a su profesional de la salud y presentar una queja a la

FDA o a la agencia correspondientes a través del Portal de informes de seguridad.

### Recomendaciones para profesionales de la salud.

La FDA advierte que los profesionales de la salud no deben recomendar suplementos dietéticos que contengan sales de cesio a sus pacientes.

Nota de Salud y Fármacos. Public Citizen había solicitado que estos suplementos fueran retirados del mercado en 2018, y en 2019 llevo a juicio a la FDA por no haberlo hecho.

## Precauciones

### Antibióticos en la infancia se asocian a enfermedad alérgica posterior (*Antibiotics in infancy tied to later allergic illness*)

Molly Walker

*Med Page Today*, 20 de diciembre de 2019

<https://www.medpagetoday.com/allergyimmunology/allergy/84066>

Traducido por Salud y Fármacos

Los investigadores encontraron que los antibióticos que se recetan con frecuencia a los bebés se asocian con un mayor riesgo de que los niños desarrollen enfermedades alérgicas, como asma y rinitis alérgica.

Los lactantes a quienes recetaron penicilina, cefalosporina y antibióticos macrólidos mostraron tasas más altas de diagnóstico posterior de enfermedad alérgica, informaron Sidney Zven, BSCE, de la Universidad de Servicios Uniformados de Ciencias de la Salud en Bethesda, Maryland, y sus colegas en una carta de investigación en *JAMA Pediatrics* [1].

Los antibióticos afectan negativamente al microbioma "al disminuir la diversidad bacteriana", anotaron Zven y sus colegas, lo que se ha relacionado con la enfermedad alérgica. Para este estudio, analizaron los datos de aproximadamente 798.000 niños que, según la historia médica que figuraba en base de datos del sistema de salud militar, habían nacido entre octubre de 2001 y septiembre de 2013.

Los autores definieron la exposición como cualquier prescripción dispensada de penicilina, penicilina con un inhibidor de la  $\beta$ -lactamasa, cefalosporina, sulfonamida o medicamentos macrólidos en los primeros seis meses de vida. Buscaron si tenían cualquier enfermedad alérgica, como alergia alimentaria, anafilaxia, asma, dermatitis atópica, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica o dermatitis de contacto.

En general, los autores encontraron 162.605 recetas dispensadas de antibióticos. La penicilina fue, con mucho, la más frecuente (59,5% de las recetas), seguida de los macrólidos y cefalosporinas (13,1% cada uno).

Más del 80% de los niños no recibieron antibióticos, mientras que aproximadamente el 13% recibieron una clase de antibióticos, y el 2,5% recibieron dos clases. Menos del 1% recibió tres o más clases de antibióticos durante los primeros seis meses de vida.

Si bien todas las clases de antibióticos se asociaban con un riesgo significativamente mayor de enfermedades alérgicas, las que tenían los riesgos más altos fueron:

- Penicilina (HR ajustada 1,30, IC 95% 1,28-1,31)
- Macrólido (aHR 1,28, IC 95% 1,26-1,30)
- Penicilina con un inhibidor de la  $\beta$ -lactamasa (aHR 1,21, IC 95% 1,18-1,23)
- Cefalosporina (aHR 1,19, IC 95% 1,17-1,21)

Además, los niños a los que se les recetó una clase adicional de antibióticos tenían un mayor riesgo de enfermedades alérgicas, especialmente asma (aHR 1,47, IC 95% 1,45-1,49) y rinitis alérgica (aHR 1,33, IC 95% 1,32-1,34).

Si bien Zven y sus colegas señalaron que una limitación potencial es la "causalidad inversa potencial" (es decir, los bebés que eran más susceptibles a desarrollar enfermedades alérgicas también podrían ser más susceptibles a desarrollar enfermedades bacterianas), concluyeron que "la perturbación del microbioma puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades alérgicas".

### Referencia

Zven SE, et al "Association Between Use of Multiple Classes of Antibiotic in Infancy and Allergic Disease in Childhood" *JAMA Pediatrics* 2019; DOI: 10.1001/jamapediatrics.2019.4794.

### El riesgo de angioedema relacionado con medicamentos para la presión arterial podría deberse a mutaciones (*Mutations may risk of angioedema linked to blood pressure medicines*)

Marisa Wexler

*Angioedema News*, 5 de marzo de 2020

<https://angioedemanews.com/2020/03/05/mutations-kenma1-may-raise-risk-angioedema-induced-by-blood-pressure-medicines/>

Traducido por Salud y Fármacos

Un estudio sugiere que las mutaciones del gen *KCNMA1* pueden predisponer a ciertas personas al angioedema que causan los medicamentos para la presión arterial.

El estudio, "Estudio de la asociación de todo el genoma con el angioedema inducido por el tratamiento con inhibidores de la

enzima convertidora de angiotensina y con bloqueadores del receptor de angiotensina" (Genome-wide association study of angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor blocker treatment), se publicó en The Pharmacogenomics Journal (<https://www.nature.com/articles/s41397-020-0165-2>).

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) y los bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA) reducen la presión arterial al ensanchar los vasos sanguíneos. Son de uso frecuente para tratar a personas con presión arterial alta (hipertensión), enfermedades cardíacas y diabetes.

Aunque generalmente son seguros y efectivos, estos tratamientos pueden inducir angioedema (hinchazón) en una pequeña porción (menos del 1%) de quienes los toman. Las personas de ascendencia africana tienen un mayor riesgo de sufrir este efecto secundario, lo que sugiere que la genética puede desempeñar un papel en el riesgo de angioedema inducido por IECAs- y BRA.

Investigadores de varios institutos europeos buscaron variantes genéticas que se asociaran a tal diferencia de riesgo. Primero utilizaron datos del genotipo de un grupo de pacientes, predominantemente suecos, que incluía a 1.518 personas que habían sido tratadas con un IECA o BRA, más comúnmente enalapril (comercializado como Epaned, Vasotec) y ramipril (vendido como Altace), ambos son IECAs

De estas 1.518 personas, 173 desarrollaron angioedema.

El equipo comparó la frecuencia estadística de variantes genéticas entre aquellos que desarrollaron o no angioedema, buscando mutaciones que fueran desproporcionadamente frecuentes entre quienes desarrollaron angioedema. Este tipo de análisis se llama estudio de asociación de genoma completo (GWAS).

Este GWAS identificó seis mutaciones significativas en el KCNMA1 (subunidad alfa-1 del canal de potasio activado por calcio).

Luego, los investigadores intentaron replicar este hallazgo en otros dos grupos de pacientes: una cohorte estadounidense, que incluyó 175 casos de angioedema y 489 personas expuestas a IECAs sin esta enfermedad (que sirven como controles); y una cohorte europea, que consta de 238 casos de angioedema y 110 controles tratados (todos menos uno con IECAs).

En ambos grupos, individualmente y en combinación, las mutaciones KCNMA1 fueron desproporcionadamente más frecuentes en aquellos que desarrollaron angioedema. Pero las diferencias no alcanzaron significación estadística, es decir, es posible que esta diferencia sea simplemente el resultado del azar.

Después de combinar estos dos grupos con el grupo original, para un total de 586 casos de angioedema y 1.944 controles expuestos a IECAs, la diferencia fue estadísticamente significativa.

"Las probabilidades de experimentar angioedema aumentaron 1,62 veces por alelo menor", escribieron los investigadores. Esto

significa que sería posible que un individuo tuviera un riesgo 2,62 veces (1,62 al cuadrado) superior si tuviera dos copias de la mutación asociada al angioedema (una copia de cada padre biológico).

Curiosamente, las variantes genéticas identificadas están en partes del gen KCNMA1 que no codifican una proteína. Como tal, "carecen de evidencia de actividad funcional", escribieron los investigadores.

Los investigadores notaron que estas áreas del genoma están en desequilibrio de ligamiento con otras mutaciones que se sabe que ayudan a regular la expresión génica (un proceso que conduce a la creación de un producto funcional, como una proteína). Esto significa que, debido a la disposición física de las variantes en las moléculas de ADN, una persona que heredó la mutación KCNMA1 tendría más probabilidades de heredar también las otras mutaciones.

Como tal, es posible que estas mutaciones estén asociadas con diferencias (directas y / o indirectas) en la expresión génica del mismo KCNMA1 o de otros genes. Se necesita más investigación para saberlo con certeza.

"Nuestro GWAS sugiere que las variantes genéticas frecuentes de KCNMA1 se asocian con el riesgo de angioedema inducido por IECAs o BRA", concluyeron los investigadores. "Cuando se conozca el panorama completo y, antes de establecer un tratamiento, la historia clínica de los pacientes incluya los datos disponibles de su secuencia de ADN, se podrán tomar decisiones médicas personalizadas para prevenir esta reacción adversa potencialmente mortal".

**Nota de Salud y Fármacos.** Un estudio publicado en Dinamarca señala que hay una infranotificación de los casos de angioedema. Cornwall JEL, Bygum A, Rasmussen ER. ACE-Inhibitor Related Angioedema Is Not Sufficiently Reported to the Danish Adverse Drug Reactions Database. Drug Healthc Patient Saf. 2019;11:105-113 <https://doi.org/10.2147/DHPS.S205119>

**Determinar si los medicamentos antipalúdicos se asocian a efectos persistentes en la salud requiere estudios más rigurosos.** (*Determining whether there is a link between antimalarial drugs and persistent health effects requires more rigorous studies*)  
*The National Academy of Sciences, Engineering and Medicine*, 25 de febrero de 2020  
<https://www.nationalacademies.org/news/2020/02/determining-whether-there-is-a-link-between-antimalarial-drugs-and-persistent-health-effects-requires-more-rigorous-studies>  
Traducido por Salud y Fármacos

Aunque los efectos secundarios inmediatos de los antipalúdicos se conocen bien, se han diseñado pocos estudios para examinar, específicamente, los problemas de salud que pueden ocurrir o persistir meses o años después de que las personas dejen de tomarlos. Por esta razón, un nuevo informe de las Academias Nacionales de Ciencias, Ingeniería y Medicina concluyó que actualmente no hay pruebas suficientes para determinar si existe una asociación entre el uso de antipalúdicos y los problemas neurológicos y psiquiátricos, incluida la ansiedad, la depresión y el desarrollo de síntomas que imitan el trastorno de estrés

postraumático (TEPT). Se requiere investigación adicional porque los diseños de los estudios existentes tienen limitaciones.

En 2019, la FDA había aprobado seis medicamentos para la prevención de la malaria, y se venden con receta médica: tafenoquina, atovacuona / proguanil (A / P), doxiciclina, mefloquina, primaquina y cloroquina. El informe examina los posibles efectos para la salud de usar estos seis medicamentos a largo plazo, con un enfoque especial en los efectos neurológicos y psiquiátricos de la mefloquina, que se prescribió ampliamente a las tropas estadounidenses hasta 2009; y la tafenoquina, un medicamento recientemente aprobado. Contiene 31 conclusiones sobre el nivel de asociación entre el uso de antipalúdicos y los eventos adversos persistentes o latentes.

El comité que redactó el informe definió los eventos persistentes como aquellos que comienzan mientras se toma el medicamento y continúan al menos 28 días después de suspenderlo. Los eventos latentes no son aparentes mientras se toma el medicamento, pero se presentan en cualquier momento al menos 28 días después del cese.

El informe también presenta estrategias para diseñar y realizar estudios que avanzarían la comprensión de posibles eventos persistentes y latentes asociados con los antipalúdicos.

"El comité reconoció que los eventos adversos de tomar algunos medicamentos antipalúdicos son bastante frecuentes, pero la pregunta apremiante y bien justificada de si los problemas de salud persisten después de su uso no ha suscitado la rigurosa investigación que se requiere para responderla", dijo el presidente del comité, David Savitz, profesor de epidemiología en la Escuela de Salud Pública de la Universidad de Brown. "La falta de evidencia de los efectos de estos medicamentos en la salud a largo plazo no significa que el vínculo no exista, solo que existe una necesidad crítica de hacer estudios bien diseñados para responder preguntas importantes de seguridad".

En 2018, hubo 228 millones de casos de malaria en todo el mundo, y 405.000 muertes. La malaria ha afectado a casi todos los despliegues militares de EE UU desde la Guerra Civil, y sigue siendo una amenaza constante para aquellos involucrados en los conflictos actuales del Medio Oriente. Además de los militares y los veteranos de EE UU, el informe también examina los eventos adversos y los resultados en salud que han experimentado otras poblaciones, incluyendo voluntarios del Cuerpo de Paz, viajeros, personas que viven en áreas endémicas de malaria y voluntarios de investigación. Si bien se alienta a los viajeros a tomar un antipalúdico como tratamiento preventivo, se requiere que el personal militar lo haga bajo supervisión médica adecuada.

### Limitaciones de la investigación existente

Algunos de los antipalúdicos disponibles actualmente se utilizan desde la década de 1940, pero después de una extensa revisión de la literatura, el comité encontró solo 21 estudios epidemiológicos que examinaron los eventos adversos que ocurrieron al menos 28 días después de la última dosis. Los estudios realizados para obtener la aprobación de la FDA generalmente son limitados porque las muestras son pequeñas y los períodos de seguimiento son cortos, lo que dificulta la identificación de efectos persistentes o latentes. En otros estudios, las tasas de adherencia

pueden estar infladas, ya que las personas a menudo son reacias a informar cuando modifican una dosis o dejan por completo de tomar un medicamento.

Además, debido a los muchos otros factores y tensiones asociadas con los entornos militares, como el combate, es difícil atribuir efectos específicos sobre la salud al uso de un antipalúdico. Según el informe, para recibir un diagnóstico de estrés postraumático (TEPT), la persona debería haber experimentado directamente un evento traumático; la medicación en sí no es el evento traumático, como lo indican explícitamente los criterios de diagnóstico.

### Conclusiones sobre la asociación entre el uso de antipalúdicos y los resultados en salud

El comité examinó los eventos adversos, clasificados por sistema corporal afectado, para cada uno de los seis medicamentos aprobados: trastornos neurológicos, psiquiátricos, gastrointestinales, oculares, cardiovasculares y otros.

El comité encontró que hay un nivel suficiente de evidencia de asociación entre la tafenoquina y la queratopatía vórtice, una condición que consiste en depósitos asintomáticos en la córnea. Si bien se descubrió que persiste más de 28 días, también se resolvió dentro de 3 a 12 meses y no ocasionó problemas clínicos, como pérdida de visión.

Si bien el comité encontró poca evidencia de asociaciones entre los medicamentos y la mayoría de las categorías de resultados, también encontró que la evidencia proporciona una base para hacer investigación adicional sobre una asociación entre los siguientes medicamentos antipalúdicos y los resultados de salud:

- Mefloquina y eventos neurológicos, eventos psiquiátricos y trastornos oculares.
- Tafenoquina y eventos psiquiátricos y trastornos oculares (que no sean queratopatía por vórtice)
- Atovacuona / Proguanil y trastornos oculares.
- Doxiciclina y eventos gastrointestinales.

### Se avanza en la investigación sobre antipalúdicos

Dados los miles de millones de personas en riesgo de contraer malaria y la gravedad de la enfermedad, habrá una necesidad continua de que las personas tomen antipalúdicos, enfatiza el informe. La amenaza de parásitos resistentes a los medicamentos también requiere que se investiguen nuevas medidas preventivas.

Para establecer vínculos causales entre tomar antipalúdicos y los efectos adversos persistentes o latentes para la salud, el comité reconoció la necesidad de hacer una serie de ensayos aleatorios y múltiples estudios observacionales bien diseñados de diversos tipos. Idealmente, estos estudios deberían:

- Dar seguimiento a los usuarios, en múltiples puntos de tiempo, después de que hayan dejado de usar el medicamento
- Documentar explícitamente el momento de la exposición a la medicación, la aparición de eventos adversos y el tipo de evento adverso
- Controlar otros factores de confusión que podrían haber contribuido a experimentar un evento adverso (como la exposición al combate y el historial de salud mental) eligiendo grupos de comparación apropiados

- Recopilar resultados neurológicos y psiquiátricos de interés utilizando instrumentos validados.

Los investigadores también podrían realizar estudios utilizando bases de datos de atención médica que cubran a un gran número de personas que usaron medicamentos antipalúdicos y posteriormente informaron sus experiencias de salud. Dichas fuentes de datos pueden incluir bases de datos de atención médica del Departamento de Asuntos de Veteranos (VA) y del Departamento de Defensa (DOD), registros existentes de DOD y VA, Medicare, FDA Sentinel, bases de datos de facturas disponibles comercialmente y datos nacionales de atención médica de otros países. Los registros de eventos adversos, como el utilizado por la FDA, no serían informativos, ya que no proporcionan datos comparativos, concluyó el comité.

El estudio, realizado por el Comité para revisar los efectos a largo plazo de los antipalúdicos en la salud, fue patrocinado por el Departamento de Asuntos de Veteranos de EE UU. Las Academias Nacionales son instituciones privadas sin fines de lucro que brindan análisis independientes y objetivos, y asesoran a la nación para resolver problemas complejos e informar las decisiones de política pública relacionadas con la ciencia, la tecnología y la medicina. Operan bajo una carta del Congreso de 1863 a la Academia Nacional de Ciencias, firmada por el presidente Lincoln.

Para leer las conclusiones del estudio

[https://www.nap.edu/resource/25688/Antimalarials\\_Conclusions%20Insert.pdf](https://www.nap.edu/resource/25688/Antimalarials_Conclusions%20Insert.pdf)

Para leer los puntos destacados

[https://www.nap.edu/resource/25688/Antimalarials\\_Highlights.pdf](https://www.nap.edu/resource/25688/Antimalarials_Highlights.pdf)

## Otros Temas de Farmacovigilancia

### Los medicamentos ¿funcionan de forma diferente en hombres y mujeres? (*Do drugs work differently in men vs women?*)

Naveed Saleh

MDLinx, 9 de febrero de 2020

<https://www.mdlinx.com/internal-medicine/article/6162>

Traducido por Salud y Fármacos

Aunque puede sorprender a algunos, las mujeres tienen un mayor riesgo de sufrir los efectos adversos de los medicamentos. Más específicamente, el sexo femenino se asocia con un mayor riesgo, de 1,5 a 1,7 veces superior, de reacciones adversas a medicamentos en comparación con el sexo masculino.

Esta discrepancia biológica se basa en gran medida en diferencias en los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos de los medicamentos que dependen del sexo, así como en el hecho de que las mujeres a menudo reciben dosis más altas de medicamentos en términos de mg / kg. Dichas diferencias pueden afectar la biodisponibilidad, la eficacia y el resultado terapéutico de un medicamento.

Esta es una perspectiva basada en la evidencia de las diferencias en la distribución, metabolismo y eliminación de medicamentos que se relacionan con el sexo, junto con algunos ejemplos.

#### Diferencias de sexo explicadas

En promedio, los hombres pesan más que las mujeres. Sin embargo, solo unos pocos medicamentos se dosifican por peso. Las mujeres a menudo terminan recibiendo dosis más altas de medicamentos, en términos mg / kg, de lo que deberían a la luz de las diferencias de peso específicas, lo que resulta en mayores concentraciones y una mayor exposición a los medicamentos.

Las concentraciones de fármaco dependen del volumen de distribución y aclaramiento. La mujer de peso promedio tiene un mayor porcentaje de grasa corporal en comparación con el hombre de peso promedio, y esta diferencia afecta el volumen de distribución de algunos medicamentos.

Además, el aclaramiento renal de un fármaco inalterado es menor en las mujeres debido a sus menores tasas de filtración glomerular. Después de ajustar según el tamaño del cuerpo y la

edad, la tasa de filtración glomerular para las mujeres es 10% inferior que en los hombres. Esta diferencia en el aclaramiento se ve agravada por las diferencias de sexo en la actividad de las enzimas citocromo P450 (CYP) y uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT), que metabolizan los medicamentos.

"Las diferencias por sexo en la actividad de las enzimas hepáticas, los transportadores de medicamentos y la excreción renal ocasionarán diferencias en el aclaramiento (eliminación)", escribió Gail D. Anderson, PhD. "Las familias de enzimas que con mayor frecuencia están involucradas en el metabolismo de los medicamentos son las enzimas [CYP], [UGT] y N-acetiltransferasa (NAT). La función principal de las enzimas hepáticas es doble; el metabolismo de compuestos endógenos, como los esteroides y la desintoxicación de compuestos exógenos como los medicamentos".

Específicamente, las mujeres tienen una actividad de CYP1A2, CYP2E1 y UGT disminuida; y la de las CYP2A6, CYP2B6 y CP3A4 están intensificadas.

#### Cuantificar el problema

De las 300 nuevas solicitudes de aprobación de medicamentos que evaluó la FDA entre 1995 y 2000, solo 163 incluyeron análisis por sexo, y un 20% destacó diferencias sexuales notables en la farmacocinética de los medicamentos. De hecho, 11 de estos medicamentos mostraron una diferencia en la farmacocinética entre hombres y mujeres de más del 40%, ¡sin embargo, no se hicieron recomendaciones de dosificación basadas en el sexo!

En un estudio prospectivo de vigilancia farmacológica de 1980 que involucró a 1.920 pacientes hospitalizados, los investigadores encontraron que el 83% de las reacciones adversas a los medicamentos en los hombres y el 93% de las reacciones adversas a los medicamentos en las mujeres fueron efectos relacionados con la dosis. Es importante destacar que las covariables, incluyendo la edad, la cantidad de medicamentos administrados y la duración de la estadía en el hospital, no explicaron esta diferencia.

### **Medicamentos específicos a tener en cuenta**

Podría ser bueno tener en cuenta las posibles diferencias en el metabolismo relacionadas con el sexo al recetar los siguientes medicamentos:

**Fármacos antitrombóticos.** En un artículo de revisión publicado en *Current Medicinal Chemistry*, los investigadores analizaron la correlación entre las diferencias en el uso de la terapia antitrombótica por sexo y sus implicaciones clínicas, centrándose en las variaciones según sexo en la biología plaquetaria y los mecanismos de coagulación.

En general, encontraron que "las mujeres y los hombres responden de forma distinta a los fármacos antitrombóticos, lo que se refleja las variaciones específicas según género en el perfil farmacocinético, junto con las características fisiológicas de cada género".

"Por lo tanto, la eficacia y los efectos adversos de los fármacos antitrombóticos pueden variar según el género", concluyeron.

**Estatinas.** Algunos investigadores han demostrado que las mujeres mayores que toman estatinas pueden tener un mayor riesgo de efectos adversos, particularmente mialgias y diabetes, en comparación con los hombres. Esto puede deberse a que en comparación con los hombres pesan menos, tienen un metabolismo más bajo y una masa muscular reducida. El riesgo es más alto en aquellas mujeres con bajo peso corporal.

**Digoxina.** Este glucósido cardíaco tiene efectos inotrópicos y parasimpáticos positivos, propiedades que les permiten tratar la insuficiencia cardíaca y la lentitud en la conducción a través del nodo auriculoventricular, respectivamente.

"La digoxina tiene un perfil farmacocinético diferente en las mujeres que en los hombres, mostrando un volumen reducido de distribución y un aclaramiento renal más lento", escribieron los autores de un artículo de revisión publicado en *Cardiovascular Drugs and Therapy*. "Estas diferencias farmacocinéticas pueden explicar, en parte, el aumento del riesgo de mortalidad observado en mujeres que toman digoxina para tratar la insuficiencia cardíaca".

**Bloqueadores de los canales de calcio.** Estos medicamentos, que están indicados para una variedad de enfermedades cardiovasculares incluyendo angina, hipertensión y taquiarritmias supraventriculares, presentan diferencias farmacocinéticas en hombres y mujeres. Específicamente, las mujeres alcanzan niveles más altos de amlodipino en sangre y exhiben tasas de eliminación oral de verapamilo más rápidas. Estas diferencias pueden atribuirse parcialmente a una masa corporal más baja, una mayor actividad de CYP3A4 y una menor actividad de P-gp en las mujeres.

**Antibióticos.** Varios tipos de antibióticos que se eliminan sin cambios en la orina, incluyendo la vancomicina, la cefepima y la ceftazidima, muestran una disminución de su aclaramiento en las mujeres. Este aclaramiento disminuido es más pronunciado en mujeres mayores con bajo peso corporal.

### **Efectos adversos específicos del sexo**

Las diferencias farmacodinámicas en las interacciones farmacológicas aumentan el riesgo de diversos efectos adversos en las mujeres, incluyendo la toxicidad hepática inducida por fármacos, los trastornos gastrointestinales (secundarios a los fármacos antiinflamatorios no esteroideos) y afecciones alérgicas de la piel (principalmente debido a los antibióticos). Una gran preocupación es que el síndrome de alargamiento QT inducido por medicamentos también es más común en mujeres, que constituyen dos tercios de todos los casos, lo que facilita los casos letales de torsades.

Por último, las mujeres pueden experimentar más efectos secundarios negativos de los medicamentos por otras razones no relacionadas con las diferencias intrínsecas en el impacto de los medicamentos. Por ejemplo, en promedio, las mujeres toman más medicamentos que los hombres, y tienen menos probabilidades de que sus recetas se adhieran a pautas basadas en evidencia. Además, las mujeres están subrepresentadas en los ensayos clínicos, lo que podría ocasionar una identificación limitada de las variaciones en la respuesta a la medicación según el sexo, mitigando así el potencial terapéutico para todas las mujeres.