

# Boletín Fármacos: *Farmacovigilancia*

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



**Volumen 24, número 2, mayo 2021**



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

### **Editores**

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

### **Asesores en Farmacología**

Rogelio A. Fernández Argüelles, México  
Mariano Madurga, España

### **Asesor de Farmacia**

Emilio Pol Yanguas

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

Juan Gervás, España

### **Corresponsales**

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

### **Webmaster**

People Walking

### **Equipo de Traductores**

Núria Homedes, EE UU  
Enrique Muñoz Soler, España

Antonio Ugalde, EE.UU.

María Cristina Latorre, Colombia  
Andrea Carolina Reyes Rojas, Colombia

### **Editores Asociados**

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

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

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

## Índice

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2021; 24 (1)

---

### Investigaciones

---

Información de daños en los informes de estudios clínicos oncológicos presentados a la Agencia Europea de Medicamentos en comparación con registros y publicaciones de ensayos: una revisión metodológica Paludan-Müller AS, Créquit P, Boutron, I.	1
Regímenes que contienen bedaquilina para pacientes con tuberculosis pulmonar multirresistente en China: céntrese en la seguridad Gao JT, Du J, Wu GH. et al.	1
La EMA manejó mal una investigación sobre presuntos daños neurológicos graves de las vacunas contra el VPH Gøtzsche PC, Jørgensen KJ	2
La seguridad de los inhibidores de la quinasa Janus (JAK) Salud y Fármacos, 11 de mayo de 2021	2
Tendencias en la mortalidad relacionada con las caídas y el consumo de medicamentos que aumentan el riesgo de caídas en las personas mayores en EE UU, 1999-2017 Shaver AL, Clark CM, Hejna M, Feuerstein S, Wahler RG, Jacobs DM.	3
El OxyContin reformulado no logra disminuir el abuso 10 años después de la aprobación de la FDA Worst Pills Best Pills Newsletter, febrero de 2021	3

---

### Solicitudes y Retiros del Mercado

---

Alizaprida: retirada la autorización para uso pediátrico Rev Prescrire 2020; 40 (435):19	6
La AEMPS retira el producto +ACTIVO cápsulas AEMPS, 14 de abril de 2021	6
Keytruda de Merck pierde la autorización para el cáncer de pulmón de células pequeñas y la FDA reevalúa aprobaciones aceleradas otorgadas Mark Terry	7

---

### Solicitudes y Cambios al Etiquetado /Ficha Técnica

---

Esmya (acetato de ulipristal 5 mg): levantamiento de la suspensión de comercialización, con restricciones en sus indicaciones debido al riesgo de daño hepático grave AEMPS, 12 de abril de 2021	8
Hidroclorotiazida. Noticia breve: Se agrega una advertencia de cáncer de piel no melanoma a la etiqueta del medicamento hidroclorotiazida Worst Pills Best Pills Newsletter, febrero de 2021	9

---

### Reacciones Adversas e Interacciones

---

Reacciones fatales a medicamentos: una perspectiva global en la base de datos de farmacovigilancia de la OMS Montastruc, J-L, Lafaurie, M, de Canecaude, C, et al.	9
Relación del COVID-19 grave con la polifarmacia y la prescripción de psicotrópicos: un estudio de casos y controles REACT-SCOT McKeigue, P.M., Kennedy, S., Weir, A. et al.	10
Estos medicamentos de uso frecuente pueden simular la demencia Alistair Gardiner	10
Aloe vera: hepatitis Rev Prescrire 2020; 40 (438):267	12

Anticongestivos. El abuso de descongestionantes de venta libre podría ser mortal, advierte la FDA Megan Brooks	12
Antiespasmódicos durante el embarazo, en resumen Rev Prescrire 2020; 40 (437):198	13
Estudios muestran un mayor riesgo de sufrir problemas en la frecuencia cardíaca con el medicamento para convulsiones y enfermedades psiquiátricas lamotrigina (Lamictal) en pacientes con cardiopatías FDA, 31 de marzo de 2021	14
Medicamentos que producen deficiencia de magnesio Worst Pills Best Pills Newsletter, febrero de 2021	15
Pregabalina: suicidios [y depresión respiratoria] Rev Prescrire 2019; 39(434):911	17
Poliestireno sulfonato: obstrucción intestinal, necrosis y perforación Rev Prescrire 2020; 40 (435): 19	18
Suplementos dietéticos basados en cúrcuma: hepatitis colestásica Rev Prescrire 2020; 40(436):111	19
Tofacitinib. Los resultados iniciales de un ensayo de seguridad revelan un mayor riesgo de padecer problemas graves relacionados con el corazón y cáncer con los medicamentos para la artritis y la colitis ulcerosa Xeljanz y Xeljanz de liberación prolongada FDA, 10 de febrero de 2021	20
Reacciones adversas a medicamentos en pacientes con COVID-19 en Brasil: análisis de las notificaciones espontáneas del sistema de farmacovigilancia brasileño Melo, José Romério Rabelo et al,	21
Recursos de interacción farmacológica: atención a las lagunas de información Portal del Medicamento, 11 de febrero de 2021	21
Suplementos de calcio y riesgo de enfermedad cardiovascular: un metaanálisis de ensayos clínicos Myung S-K, Kim H-B, Lee Y-J, Choi Y-J, Oh S-W.	21

---

## **Precauciones**

Información general sobre el medicamento cuestionable andexanet alfa (ANDEXXA) Worst Pills Best Pills Newsletter, febrero de 2021	22
Un nuevo estudio cuestiona la seguridad de la esketamina para tratar la depresión Micah Ingle	24
Asociación entre los inhibidores de la bomba de protones y el asma en pediatría Wang Y, Wintzell V, Ludvigsson JF, Svanström H, Pasternak B.	26
Investigación de suicidios y acontecimientos adversos de tipo psicológico en pacientes tratados con finasterida Nguyen D, Marchese M, Cone EB, et al.	26
Relación entre el uso de glucocorticoides y el daño crónico en lupus eritematoso sistémico: una asociación precoz y nociva. Estudio exploratorio Danza A, Narváez J, Graña D et al.	27
Asociación de corticosteroides tópicos potentes y muy potentes y el riesgo de osteoporosis y fracturas osteoporóticas importantes Egeberg A, Schwarz P, Harsløf T, et al.	28

---

## **Otros temas de farmacovigilancia**

La FDA advierte a 10 empresas por vender ilegalmente suplementos dietéticos que afirman tratar la depresión y otros trastornos mentales FDA, 19 de febrero de 2021	28
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

---

## Investigaciones

**Información de daños en los informes de estudios clínicos oncológicos presentados a la Agencia Europea de Medicamentos en comparación con registros y publicaciones de ensayos: una revisión metodológica** (*Reporting of harms in oncological clinical study reports submitted to the European Medicines Agency compared to trial registries and publications—a methodological review*).

Paludan-Müller, A.S., Créquit, P. & Boutron, I.

*BMC Med* 2021; 19 (88). <https://doi.org/10.1186/s12916-021-01955-0>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24(2)

**Tags: reacciones adversas, ensayos clínicos, CSR, registros de ensayos clínicos, informes de reacciones adversas en publicaciones de ensayos clínicos**

### Resumen

**Antecedentes.** Tener una evaluación precisa y exhaustiva de daños es esencial para ponderar los beneficios y los daños de una intervención al tomar decisiones de tratamiento; sin embargo, se sabe que los daños no se informan en las publicaciones en revistas. Por lo tanto, se buscó comparar la integridad de la información sobre daños, las discrepancias en los datos de daños informados y la demora para acceder a los resultados de los ensayos clínicos oncológicos entre tres fuentes: informes de estudios clínicos (en inglés clinical studies reports CSR), registros de ensayos clínicos y publicaciones de revistas.

**Métodos.** Se utilizó el sitio web de datos clínicos de la EMA para identificar todos los ensayos presentados a la EMA entre 2015 y 2018. Recuperamos todos los CSR e incluimos todos los ensayos controlados aleatorios (ECA) de fase II, II/III o III que evaluaban una terapia dirigida o inmunoterapia para el cáncer. A continuación, se identificaron los documentos relacionados con los ensayos clínicos en los registros y revistas. Se extrajeron los datos de daños para ocho variables pre-especificadas y se determinó la exhaustividad del informe de los datos de daños en cada una de las tres fuentes.

**Resultados.** Se identificaron 42 ECAs que evaluaron 13 fármacos diferentes. Los resultados estaban disponibles en los CSR del sitio web de la EMA para 37 (88%) ECAs, en ClinicalTrials.gov para 36 (86%), en el Registro Europeo de Ensayos Clínicos (EUCTR) para 20 (48%) y en publicaciones de revistas para 32 (76%). La información sobre daños fue más completa en los CSR que en otras fuentes. Se identificaron marcadas discrepancias en la información sobre los daños entre las fuentes, por ejemplo, el número de pacientes que abandonaron debido a eventos adversos difirió en los CSR y en los registros de ensayos clínicos para el 88% de los ensayos con datos en ambas fuentes. Esta cifra para los CSR y las publicaciones fue del 90%. La mediana (rango intercuartil) del retraso entre la fecha de finalización del ensayo primario y el acceso a los resultados fue de 4,34 (3,09-7,22) años para los CSR, 2,94 (1,16-4,52) años para ClinicalTrials.gov, 5,39 (4,18-7,33) años para EUCR y 2,15 (0,64-5,04) años para las publicaciones.

**Conclusiones.** Los daños de los fármacos oncológicos aprobados recientemente se informaron con más frecuencia y con más detalle en los CSR que en los registros de ensayos y las publicaciones de revistas. Las revisiones sistemáticas que buscan abordar los daños de los tratamientos oncológicos deberían idealmente utilizar los CSR como la principal fuente de datos; sin embargo, debido a problemas de acceso, actualmente esto no es factible.

### Regímenes que contienen bedaquilina para pacientes con tuberculosis pulmonar multirresistente en China: céntrese en la seguridad

(*Bedaquiline-containing regimens in patients with pulmonary multidrug-resistant tuberculosis in China: focus on the safety*)

Gao JT, Du J, Wu GH. et al.

*Infect Dis Poverty* 10, 32 (2021).

<https://doi.org/10.1186/s40249-021-00819-2>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24(2)

**Tags: eventos adversos, tuberculosis, China, bedaquilina, farmacovigilancia, MDR, XDR, NDIP, estudio de cohorte, prolongación del intervalo QT, hepatotoxicidad, protionamida, pirazinamida, ácido para-aminosalicílico**

### Resumen

**Antecedentes.** La Organización Mundial de la Salud recomienda que los países que introducen nuevos medicamentos y regímenes de tratamiento corto para la tuberculosis farmacorresistente (TB-DR) desarrollen e implementen un sistema de farmacovigilancia activa que les permita detectar, notificar y gestionar los eventos adversos. El objetivo del estudio es evaluar la frecuencia y gravedad de los eventos adversos (EA) del tratamiento que contiene bedaquilina. Se utilizó una cohorte de pacientes chinos con TB multirresistente (MDR) o ampliamente resistente a los medicamentos (XDR) y el sistema de monitoreo activo de

seguridad (aDSM) del Programa de Introducción y Protección de Nuevos Medicamentos (NDIP).

**Métodos.** Entre febrero de 2018 y diciembre de 2019, en 54 centros distribuidos en toda China, se recopiló información prospectiva sobre eventos adversos y datos demográficos, bacteriológicos, radiológicos y clínicos de pacientes tuberculosos, desde el momento en que se inscribieron en el estudio hasta que terminaron el tratamiento. Este es un análisis intermedio que incluye a los pacientes que todavía están en tratamiento y los que lo han completado. Se hizo un análisis descriptivo de los datos de los pacientes incluidos en la cohorte.

**Resultados.** Al 31 de diciembre de 2019, un total de 1.162 pacientes habían recibido tratamiento antituberculoso con bedaquilina. En general, se notificaron 1.563 eventos adversos, el 66,9% se clasificaron como leves (grado 1-2) y el 33,1% como

graves (grado 3-5). La mediana de duración del tratamiento con bedaquilina fue de 167,0 días [rango intercuartílico (IQR): 75-169]. 86 (7,4%) pacientes recibieron un tratamiento prolongado: 36 semanas de bedaquilina. La incidencia de eventos adversos y eventos adversos graves fue del 47,1% y 7,8%, respectivamente. Los eventos adversos notificados con más frecuencia fueron la prolongación del intervalo QT (24,7%) y la hepatotoxicidad (16,4%). Hubo 14 (1,2%) eventos que ocasionaron la muerte. De los pacientes con datos disponibles sobre el intervalo QT corregido según la fórmula de Fridericia (QTcF), el 3,1% (32/1044) experimentó un QTcF post-basal  $\geq 500$  ms y el 15,7% (132/839) tuvo al menos un cambio de QTcF  $\geq 60$  ms sobre la línea de base. 49 (4,2%) pacientes sufrieron una prolongación del intervalo QT que ocasionaron la interrupción del tratamiento con

bedaquilina. Ciento noventa pacientes informaron 361 eventos adversos y la hepatotoxicidad ocupaba el segundo lugar de mayor incidencia. Treinta y cuatro pacientes refirieron 43 eventos adversos por lesión hepática asociada a bedaquilina, una cifra muy inferior a las reportadas con proionamida, pirazinamida y ácido para-aminosalicílico individualmente.

**Conclusiones.** En general, la bedaquilina fue bien tolerada, se generaron pocas preocupaciones de seguridad en esta población de pacientes clínicos. No se identificó ninguna nueva señal de seguridad. La tasa de mortalidad fue generalmente baja. Estos datos indican que tiene un efecto positivo significativo y respaldan las recomendaciones recientes de la OMS sobre el uso generalizado de bedaquilina.

### La EMA manejó mal una investigación sobre presuntos daños neurológicos graves de las vacunas contra el VPH

(EMA's mishandling of an investigation into suspected serious neurological harms of HPV vaccines)

Göttsche PC, Jørgensen KJ

BMJ Evidence-Based Medicine: 29 January 2021. doi: 10.1136/bmjebm-2020-111470

<https://ebm.bmj.com/content/early/2021/02/09/bmjebm-2020-111470>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24(2)

**Tags:** vacuna VPH, POTS, efectos adversos, síndrome de dolor regional crónico, adolescentes, EMA, farmacovigilancia, agencias reguladoras, el síndrome de taquicardia ortostática postural

#### Resumen

Se ha expresado preocupación por si las vacunas contra el VPH pueden causar trastornos neurológicos graves, incluyendo el síndrome de taquicardia ortostática postural (POTS) y el síndrome de dolor regional crónico (CRPS). La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) investigó el problema y declaró en 2015 que no existe un vínculo entre las vacunas contra el VPH y los eventos adversos neurológicos graves. Sin embargo, la certeza transmitida en el informe oficial de la EMA se ve socavada por un documento confidencial filtrado que revela importantes desacuerdos entre los expertos. Además, en sus evaluaciones, la

EMA se basó en datos que habían proporcionado las compañías farmacéuticas, a pesar de haberse demostrado que las compañías no habían reportado posibles daños neurológicos.

A pesar de que se utilizaron comparadores activos (adyuvantes de aluminio y otras vacunas), en una revisión sistemática de los informes de estudios clínicos en posesión de la EMA, nuestro grupo de investigación encontró daños neurológicos significativamente más graves en los grupos que recibieron la vacuna contra el VPH que en los grupos de comparación. Describimos las áreas donde pensamos que la EMA tomó las decisiones incorrectas; destacamos que la relación entre las vacunas contra el VPH y los POTS sigue siendo incierta; y sugerimos formas para avanzar y resolver la incertidumbre y el debate.

### La seguridad de los inhibidores de la quinasa Janus (JAK)

Salud y Fármacos, 11 de mayo de 2021

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2021; 24(2)

Los Inhibidores de la quinasa Janus, también conocidos como inhibidores de JAK o jakinibs inhiben la actividad de una o más de las enzimas quinasas de la familia de quinasas Janus (JAK1, JAK2, JAK3, Tyk2), interfiriendo así con la vía de señalización JAK-STAT. Estos inhibidores se utilizan en el tratamiento de cáncer y las enfermedades inflamatorias. Según el artículo de Mast [1] que resumimos a continuación, estos productos presentan más problemas de seguridad de los que se habían anticipado.

Cuando en 2012 la FDA aprobó el inhibidor de JAK de Pfizer, Xeljanz, para la artritis reumatoide solicitó una advertencia de recuadro negro con una larga lista de eventos adversos y exigió que se hiciera un estudio de seguridad a largo plazo. Ese estudio ha traído muchos problemas para Pfizer. El año pasado, la junta de seguridad y monitoreo descubrió que habían muerto más pacientes en el grupo que recibía la dosis alta de Xeljanz que en los grupos que recibían dosis inferiores o los inhibidores del TNF (Enbrel o Humira)

En enero 2020 Pfizer anunció que el estudio de seis años en 4.362 pacientes había fracasado. Todos los pacientes que recibieron Xeljanz, independientemente de la dosis, experimentaron más eventos cardiovasculares graves, como derrames cerebrales y ataques cardíacos, que los tratados con Humira o Enbrel. También tenían tasas más altas de cáncer, y Pfizer no demostró la no inferioridad del producto en las dos medidas primarias de impacto.

En cifras brutas, los pacientes tratados con dosis altas y bajas de Xeljanz (5 y 10 mg) tuvieron 51 y 47 eventos cardiovasculares, en comparación con 37 para los pacientes que recibieron Humira. Al calcularlo como porcentaje del número de personas-año, que es la suma el número total de años que cada paciente ha estado en la terapia, los pacientes tratados con Xeljanz sufrieron 0.98 eventos por 100 años, en comparación con 0.73 eventos para Humira. Eso equivale a una diferencia del 33%. Para las neoplasias, los

pacientes tratados con Xeljanz vieron 1,13 eventos cada 100 años, en comparación con 0,77 eventos, una diferencia del 47%.

Aunque Pfizer el año pasado modificó el estudio por las preocupaciones por la seguridad de las dosis altas, la compañía dijo que no hubo diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los criterios de valoración principales entre las dos dosis de Xeljanz. Pfizer también informó que todavía están recopilando y analizando datos sobre las diferencias en mortalidad y otro evento adverso importante, la embolia pulmonar.

Este estudio cuestiona a una clase de medicamentos que ha demostrado eficacia para tratar las enfermedades autoinmunes

pero que tiene problemas de seguridad. La FDA puso advertencias de recuadro negro tanto en Xeljanz como en Olumiant de Eli Lilly y el año pasado rechazó rotundamente el filgotinib de Gilead.

Xeljanz es un producto importante para Pfizer, en el tercer trimestre de 2020 generó US\$654 millones.

#### Referencia

1. Jason Mast. Pfizer's big blockbuster Xeljanz flunks its post-marketing safety study, renewing harsh questions for JAK class. *Endpoints*, 27 de enero de 2021 <https://endpts.com/pfizers-xeljanz-flunks-its-post-marketing-safety-study-renewing-harsh-questions-for-jak-class/>

### Tendencias en la mortalidad relacionada con las caídas y el consumo de medicamentos que aumentan el riesgo de caídas en las personas mayores en EE UU, 1999-2017

*(Trends in fall-related mortality and fall risk increasing drugs among older individuals in the United States, 1999–2017).*

Shaver AL, Clark CM, Hejna M, Feuerstein S, Wahler RG, Jacobs DM.

*Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2021; 1–8. <https://doi.org/10.1002/pds.5201>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2021; 24(2)

**Tags:** STEADI, MEPS, eventos adversos, farmacovigilancia, tendencias en prescripción, medicamentos asociados a caídas

#### Resumen

**Antecedentes.** Estudios previos han documentado un aumento de la mortalidad por caídas entre los adultos mayores.

**Objetivo del estudio.** Determinar si la prescripción de medicamentos provocó un aumento en el riesgo de caídas y si hubo un aumento concurrente de la mortalidad relacionada con caídas entre las personas de 65 años o más que residen en EE UU.

**Métodos.** El estudio hace un análisis transversal de los datos del Sistema Nacional de Estadísticas Vitales (NVSS) y de la encuesta del panel de gastos médicos (MEPS) para los años 1999-2017. Se evaluó a los adultos de 65 años o más en base a si en el NVSS constaba que habían muerto a consecuencia de una caída, y por las veces que habían surtido recetas de medicamentos que aumentan el riesgo de caídas, según la lista de verificación de medicamentos vinculados a caídas Stop Elderly Accidents, Deaths and Injuries - Rx (STEADI - Rx) de la MEPS.

**Resultados.** El análisis incluyó 374.972 muertes relacionadas con caídas y 7.858,177.122 recetas surtidas de medicamentos que aumentan el riesgo de caídas. Durante los años del estudio 563,037.964 personas de 65 años y mayores recibieron por lo menos un fármaco que aumenta el riesgo de caídas. La mortalidad ajustada por edad debida a caídas aumentó de 29,40 por 100.000 en 1999 a 63,27 por 100.000 en 2017. El porcentaje de personas que recibieron al menos una receta de un medicamento que aumenta el riesgo de caídas aumentó del 57% en 1999 al 94% en 2017 (p para tendencia <0,0001).

**Conclusiones y relevancia.** Tanto el uso de fármacos que aumentan el riesgo de caídas como la mortalidad por caídas van en aumento. Los fármacos que aumentan el riesgo de caídas pueden explicar parcialmente el aumento de la mortalidad por caídas; pero este estudio no permite llegar a una conclusión firme sobre este tema. Se necesitan investigaciones futuras que examinen la relación potencial entre los fármacos que aumentan el riesgo de caídas y la mortalidad relacionada con las caídas utilizando datos individuales de una muestra representativa a nivel nacional.

### El OxyContin reformulado no logra disminuir el abuso 10 años después de la aprobación de la FDA

*(Reformulated OxyContin Fails to Show Less Abuse 10 Years After FDA Approval)*

*Worst Pills Best Pills Newsletter*, febrero de 2021

Traducido por Dolores Rey, publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2021; 24(1)

**Tags:** adicciones, Sackler, opiáceos, opioides, Purdue, analgésicos, sobredosis, abuso de sustancias, dolor

En EE UU, la epidemia por sobredosis de opioides continúa representando un desafío importante para la salud pública, a pesar del esfuerzo de los gobiernos federales y estatales en abordar esta calamidad mortal siguen aumentando las tasas de mortalidad por sobredosis de opioides [1]. La información nacional más reciente muestra que en los 12 meses que precedieron a abril de 2020, las muertes por sobredosis relacionadas con los opioides de venta bajo receta fueron más de 54.000 [2]. Debido a este riesgo y al

riesgo de adicción, en EE UU los opioides se consideran sustancias peligrosas que solo se deben consumir bajo la supervisión de un profesional de la salud autorizado.

La oxicodeona se aprobó en EE UU en 1950, pero la generalización de su consumo para tratar el dolor comenzó justo después de que la FDA aprobara en 1995 el OxyContin, que es una formulación de liberación controlada, diseñada para liberar una dosis continua de oxicodeona durante un período de 12 horas [3,4]. Purdue Pharma comercializaba el OxyContin y en 2004 era el medicamento que más se abusaba en EE UU. Para 2007, había

generado US\$35.000 millones en ventas para Purdue, y para 2013 representaba casi un tercio del mercado estadounidense de los opioides de venta con receta.

En 2019, Purdue se enfrentaba a un número creciente de juicios por la comercialización nociva de OxyContin y se declaró en bancarrota. Hasta ese momento, Purdue había acumulado más de US\$8.000 millones en multas penales y civiles [5]. No está claro si la compañía o los miembros de la familia Sackler, sus dueños [6-7] alguna vez pagarán por completo estas demandas, pero hasta el momento Purdue continúa vendiendo OxyContin [8] y otros productos entre los que, irónicamente, se incluyen remedios para la sobredosis o dependencia de opioides [9 - 10].

Recientemente, Purdue presentó a la FDA los resultados de los estudios que evaluaron la “formulación de OxyContin disuasiva de abuso” [11]. La FDA exigió estos estudios cuando se aprobó el OxyContin disuasivo del abuso en 2010. Esta reformulación fue diseñada para impedir que las personas pulvericen o disuelvan los comprimidos y con ello supuestamente desalentar su uso indebido o abuso mediante la inhalación o inyección.

Este artículo analiza los cuatro estudios post comercialización que Purdue presentó a la FDA y que evaluaron las supuestas propiedades disuasivas del abuso del OxyContin reformulado y el análisis independiente que hizo la FDA de los resultados de los estudios.

#### Los cuatro estudios

Todos los estudios de seguridad post comercialización fueron observacionales. Incluían muestras no aleatorias de sujetos expuestos al OxyContin u otros medicamentos opiáceos (opioides comparadores) [12]. En dos de ellos se realizaron más de 63.000 evaluaciones por estudio en centros de tratamiento del abuso de sustancias repartidos en todo EE UU. El tercer estudio utilizó información de más de 308.000 llamadas telefónicas por exposición intencional a los opioides que recibieron los centros toxicológicos de todo el país, y el cuarto estudio constaba de casi 958.000 personas cubiertas por Medicaid o por seguros médicos comerciales, a quienes se les dispensó OxyContin o al menos un opioide comparador.

Los opioides comparadores que se incluyeron en los primeros tres estudios incluían oxiconona en presentaciones no disuasivas del abuso, hidrocodona, oximorfona, hidromorfona o morfina. Para el estudio de la población cubierta por Medicaid o seguro comercial, los comparadores eran un poco diferentes, pero coincidían en parte con los otros tres estudios incluyendo morfina, fentanilo transdérmico (parche de fentanilo) y metadona, todos ellos están disponibles desde hace tiempo y son alternativas al OxyContin [13].

En estos cuatro estudios, se realizaron distintos análisis estadísticos para evaluar las tendencias desde los dos años antes de que se aprobara el OxyContin disuasivo del abuso en 2010 hasta cinco años después de su aprobación [14]. Estos análisis buscaban probar la hipótesis de los científicos de Purdue de que la forma disuasiva del abuso realmente había reducido el abuso de OxyContin. Sin embargo, según la FDA y su comité de expertos que analizaron los estudios en septiembre de 2020, la mayoría de los resultados fueron inconclusos o negativos.

Los análisis de los dos estudios realizados en centros de tratamiento de abuso de sustancias revelaron lo que la FDA describió como evidencia “bastante convincente” de que la reformulación había reducido el abuso de OxyContin, pero solo cuando se administraban por vías no orales, y también principalmente en la escasa población con problemas avanzados por consumo de sustancias [15]. En aquella población de los centros de tratamiento de abuso de sustancias y centros toxicológicos (los primeros tres estudios), la evidencia de que la administración por cualquier vía lograra una reducción significativa en el abuso de OxyContin era “no sólida”. Según los asesores de la FDA, esta conclusión se vio afectada por los cambios en las tendencias del consumo de opioides, que no tenían nada que ver con la reformulación de OxyContin (por ejemplo, cambios en los hábitos de prescripción).

El estudio de los beneficiarios de Medicaid y de seguros médicos comerciales no demostró que la reformulación del OxyContin redujera el riesgo de sobredosis, mortal o no, de opioides [16]. Específicamente este descubrimiento condujo al panel asesor de la FDA a concluir que “No está claro si la reformulación [de OxyContin] redujo las sobredosis de opioides o aportó algún beneficio a la salud pública”. Los revisores de la FDA citaron varios estudios publicados, que decían que cuando el OxyContin fue reformulado, algunos individuos sustituyeron otros opioides legales o ilegales y que es muy probable que las sobredosis relacionadas directamente con esta reformulación hayan sido más que compensadas por las sobredosis con otros opioides.

Por último, se debe destacar que el documento informativo de 888 páginas que la FDA preparó para que lo revisara el comité asesor en septiembre de 2020 concluyó con un breve memorándum que resumía los resultados de una encuesta a 320 profesionales de la salud (médicos, auxiliares médicos, enfermeros practicantes y dentistas) que habían recetado opioides a al menos cinco individuos diferentes durante el mes anterior. Estos profesionales se mostraron, en general, confundidos con respecto al significado de “formulación disuasiva del abuso”. Casi la mitad creía erróneamente que se había probado que las formas disuasivas del abuso disminuían el abuso por vía oral o eran menos adictivas, y solo un tercio sabía que estas tenían el mismo potencial de adicción que los otros opioides [17].

Durante la reunión de los comités asesores de la FDA, al menos dos comentaristas públicos, ambos médicos, alentaron a la FDA a eliminar el uso de la denominación “disuasivo del abuso” en el etiquetado de los opiáceos porque era confuso y se relacionaba con el engaño en la comercialización de fármacos. En el caso de OxyContin en particular, un médico sugirió que un etiquetado alternativo debería indicar simplemente que los comprimidos están hechos de materiales que dificultan la pulverización (para la inhalación) o la disolución (para la inyección), con el objetivo de desalentar el uso peligroso.

En la reunión del comité asesor de la FDA, el Grupo de Investigación de Salud de Public Citizen declaró que la información de los cuatro estudios presentados por Purdue no demostraba que la reformulación del OxyContin fuera más segura que su predecesora [18]. El comité asesor estuvo de acuerdo, la inmensa mayoría (26 a 2) votó en contra de la premisa de que la

reformulación generaba reducciones significativas en el abuso general o en la sobredosis por opioides [19].

La FDA sostuvo que publicará su resolución final sobre este asunto en base a la conclusión del proceso del comité asesor. Los expertos internos y externos de la agencia apuntan hacia una decisión que impida a Purdue afirmar (en su etiquetado o en otros materiales de comercialización) que el OxyContin tiene propiedades generales disuasivas del abuso.

### Lo que Ud. puede hacer

Para tratar el dolor no relacionado con el cáncer, consulte con su médico sobre las diferentes opciones para tratar el dolor sin medicamentos (como actividad física, fisioterapia o terapia conductual) o medicamentos no opioides (por ejemplo, ibuprofeno [Advil, Ibu-Tab, Midol Liquid Gels, Motrin Ib, Tab-Profen]). Si estas opciones no son útiles (por ejemplo, después de una cirugía) o si no generaron suficiente alivio contra el dolor y su médico recomienda un medicamento opiáceo, pídale que le recete la mínima dosis eficaz de liberación inmediata del opioide (en vez de un producto de liberación extendida o prolongada), y analice con él o ella por cuánto tiempo debe tomar este medicamento y cuándo puede abandonarlo.

Tenga en cuenta que todos los analgésicos opiáceos (incluyendo las formas disuasivas del abuso) pueden producir adicción y que, incluso si no desarrolla una dependencia, tomar grandes cantidades de estos medicamentos puede causar depresión respiratoria (dificultad para respirar), sobredosis y muerte, en especial cuando se toma el medicamento al mismo tiempo que otras sustancias como alcohol o las benzodiazepinas.

### Referencias

1. Ellerbeck A. The Health 202: Biden will also have the opioid epidemic to deal with amid the coronavirus pandemic. *The Washington Post*. November 16, 2020. <https://www.washingtonpost.com/politics/2020/11/16/health-202-biden-will-also-have-opioid-epidemic-deal-with-amid-coronavirus-pandemic/>. Accessed December 2, 2020.
2. Center for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics. Nation Vital Statistics System. Vital statistics rapid release. Provisional drug overdose death counts. <https://www.cdc.gov/nchs/nvss/vsrr/drug-overdose-data.htm#dashboard>. Accessed December 2, 2020.
3. Purdue Pharma L.P. Label: oxycodone extended release (OXYCONTIN). October 2019. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/022272s043lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/022272s043lbl.pdf). Accessed December 2, 2020.
4. Jones GH, Bruera E, Abdi S, Kantarjian HM. The opioid epidemic in the United States-Overview, origins, and potential solutions. *Cancer*. 2018;124(22):4279-4286.
5. Randazzo S. Purdue Pharma reaches \$8.34 billion settlement over opioid probes. *Wall Street Journal*. October 21, 2020. <https://www.wsj.com/articles/purdue-pharma-reaches-8-34-billion-settlement-over-opioid-probes-11603292613>. Accessed December 8, 2020.
6. Scurria S, Brickley A. Democratic senators object to ‘rebranding’ of Purdue as a public asset. *Wall Street Journal*. November 10, 2020. <https://www.wsj.com/articles/democratic-senators-object-to-rebranding-of-purdue-as-a-public-asset-11605022508>. Accessed December 2, 2020.
7. Randazzo S. Purdue Pharma reaches \$8.34 billion settlement over opioid probes. *Wall Street Journal*. October 21, 2020. <https://www.wsj.com/articles/purdue-pharma-reaches-8-34-billion-settlement-over-opioid-probes-11603292613>. Accessed December 8, 2020.
8. Purdue Pharma L.P. Healthcare professionals. Purdue products. <https://www.purduepharma.com/healthcare-professionals/products/#prescription-opioids>. Accessed December 2, 2020.
9. Purdue. Restructure. On September 15, 2019, Purdue Pharma L.P. announced a preliminary agreement to settle the opioid litigation facing the company. <https://www.purduepharma.com/restructure/>. Accessed December 2, 2020.
10. Scurria S, Brickley A. Democratic senators object to ‘rebranding’ of Purdue as a public asset. *Wall Street Journal*. November 10, 2020. <https://www.wsj.com/articles/democratic-senators-object-to-rebranding-of-purdue-as-a-public-asset-11605022508>. Accessed December 2, 2020.
11. Food and Drug Administration. FDA briefing document. Joint meeting of the Drug Safety and Risk Management (DSARM) Advisory Committee and Anesthetic and Analgesic Drug Products Advisory Committee (AADPAC). Oxycontin abuse deterrent formulation (ADF). Oxycontin Abuse Deterrent Formulation (ADF). September 10-11, 2020. <https://www.fda.gov/media/141914/download>. Accessed December 2, 2020.
12. Purdue Pharma L.P. Joint meeting of the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee and the Anesthetic and Analgesic Drug Products Advisory Committee. OxyContin (oxycodone hydrochloride) extended-release tablets NDA 022272. Postmarketing requirement briefing Document. Advisory committee meeting. September 10-11, 2020. <https://www.fda.gov/media/141916/download>. Accessed December 2, 2020.
13. Purdue Pharma L.P. Joint meeting of the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee and the Anesthetic and Analgesic Drug Products Advisory Committee. OxyContin (oxycodone hydrochloride) extended-release tablets NDA 022272. Postmarketing requirement briefing Document. Advisory committee meeting. September 10-11, 2020. <https://www.fda.gov/media/141916/download>. Accessed December 2, 2020.
14. *Ibid.*
15. Food and Drug Administration. FDA briefing document. Joint meeting of the Drug Safety and Risk Management (DSARM) Advisory Committee and Anesthetic and Analgesic Drug Products Advisory Committee (AADPAC). Oxycontin abuse deterrent formulation (ADF). September 10-11, 2020. <https://www.fda.gov/media/141914/download>. Accessed December 2, 2020.
16. *Ibid.*
17. Food and Drug Administration. FDA briefing document. Joint meeting of the Drug Safety and Risk Management (DSARM) Advisory Committee and Anesthetic and Analgesic Drug Products Advisory Committee (AADPAC). Oxycontin abuse deterrent formulation (ADF). September 10-11, 2020. <https://www.fda.gov/media/141914/download>. Accessed December 2, 2020.
18. Wolfe S. Testimony before the FDA’s Drug Safety and Risk Management Advisory Committee and Anesthetic and Analgesic Drug Products Advisory Committee regarding reformulated Oxycontin. September 11, 2020. <https://www.citizen.org/article/testimony-before-the-fdas-drug-safety-and-risk-management-advisory-committee-and-anesthetic-and-analgesic-drug-products-advisory-committee-regarding-reformulated-oxycontin/>. Accessed December 2, 2020.
19. Food and Drug Administration. Final Summary Minutes of the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee and the Anesthetic and Analgesic Drug Products Advisory Committee Joint Meeting. September 10-11, 2020. <https://www.fda.gov/media/143918/download>. Accessed December 7, 2020.

## Solicitudes y Retiros del Mercado

### Alizaprida: retirada la autorización para uso pediátrico

*Rev Prescrire* 2020; 40 (435):19

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2021; 24(2)

**Tags:** náuseas, vómitos, neurolépticos, eventos adversos, falta de eficacia, metoclopramida, antiemético

- Aliprazida, un neuroléptico empleado como antiemético, presenta un balance riesgo-beneficio desfavorable en niños.

Alizaprida es químicamente similar a metoclopramida. En Francia, está autorizado en forma de comprimidos para el tratamiento sintomático de las náuseas y los vómitos (excepto durante el embarazo) y como solución inyectable para la prevención y el tratamiento de las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia [1-3].

Los datos de evaluación clínica de alizaprida son escasos y solo incluyen a pacientes adultos [3, 4]. Al igual que otros neurolépticos utilizados como antieméticos, alizaprida conlleva un riesgo en particular de efectos adversos extrapiramidales y trastornos cardíacos, incluyendo prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma [2].

La reevaluación europea del balance riesgo-beneficio de alizaprida llevó a la retirada de su indicación para uso pediátrico a mediados de 2019, principalmente debido a la falta de eficacia demostrada en esta población de pacientes [1, 5].

Metoclopramida es el neuroléptico mejor evaluado para la prevención de las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia. No se ha demostrado que alizaprida cause menos

efectos adversos que metoclopramida, que tiene un uso terapéutico limitado debido a sus efectos adversos [2, 6]. Para las náuseas y los vómitos leves a moderados, por ejemplo, durante un episodio de gastroenteritis, ningún neuroléptico presenta un balance riesgo-beneficio favorable [7].

### En la práctica

En la mayoría de los casos de náuseas en los niños no está justificado el uso de un antiemético. Cuando está justificado el uso de un antiemético neuroléptico, metoclopramida es la mejor opción, tanto en niños como en adultos.

### Referencias

1. ANSM “RCP-Plitican” 24 de mayo de 2019: 10 páginas.
2. “Antiémétiques et modificateurs de la motricité digestive neuroleptiques” + “Patients sous antiémétique” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2020.
3. “Plitican<sup>®</sup>: ne pas l’assimiler à son cousin le Pimpéran<sup>®</sup>” *Rev Prescrire* 1983; 3 (30): 8.
4. ANSM-Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé “Compte-rendu de la séance du 25 novembre 2014”: 31 páginas.
5. ANSM “Adoption des conclusions de 14 PSUSA, médicaments contenant de l’alizapride (...)” 4 de octubre de 2016: 3 páginas.
6. “Dompéridone: une approche du nombre de morts subites en France évitables en écartant ce médicament peu efficace” *Rev Prescrire* 2014; 34 (365): 195-197.
7. “Managing nausea and vomiting caused by gastroenteritis” *Prescrire Int* 2018; 27 (193): 128.

### La AEMPS retira el producto +ACTIVO cápsulas

AEMPS, 14 de abril de 2021

<https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentososohumano-3/medilegales/2021-8/la-aemps-retira-el-producto-activo-capsulas/?lang=en>

- La AEMPS informa de la presencia en este producto de nortadalafilo, lo que le confiere la condición de medicamento, no habiendo sido objeto de evaluación y autorización por esta Agencia
- La Agencia, por tanto, ha ordenado la prohibición de la comercialización y la retirada del mercado de todos los ejemplares de este producto

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha tenido conocimiento a través de la Consejería de Sanidad de Castilla-La Mancha, en el marco de la Operación PANGEA XIII, de la comercialización del producto +ACTIVO CÁPSULAS. Según se indica en su etiquetado, este producto ha sido fabricado por la empresa Parapharm SRL y distribuido por la empresa Bestdeal 2014 S.L., sita en Colonia de San Lamberto, 10 A. Zaragoza 50011.

Según los análisis llevados a cabo por el Laboratorio Oficial de Control de esta Agencia, el mencionado producto contiene la sustancia activa nortadalafilo en cantidad suficiente para restaurar, corregir o modificar una función fisiológica ejerciendo una acción

farmacológica, lo que le confiere la condición legal de medicamento según lo establecido en el artículo 2 a) del texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, aprobado por Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio. Esta sustancia no se declara en su etiquetado, que indica engañosamente una serie de productos de origen vegetal.

El nortadalafilo está indicado para restaurar la función eréctil deteriorada mediante el aumento del flujo sanguíneo del pene por inhibición selectiva de la fosfodiesterasa 5 (PDE-5). Los inhibidores de la PDE-5 están contraindicados en pacientes con infarto agudo de miocardio; angina inestable; angina de esfuerzo; insuficiencia cardíaca; arritmias incontroladas; hipotensión (tensión arterial < 90/50 mmHg); hipertensión arterial no controlada; historia de accidente isquémico cerebral (ictus isquémico); en pacientes con insuficiencia hepática grave, y en personas con antecedentes de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica o con trastornos hereditarios degenerativos de la retina, tales como retinitis pigmentosa (una minoría de estos

pacientes tienen trastornos genéticos de las fosfodiesterasas de la retina).

Los inhibidores selectivos de la PDE-5 presentan numerosas interacciones con otros medicamentos, pudiendo además aparecer reacciones adversas de diversa gravedad a tener en consideración, como las cardiovasculares, ya que su consumo se ha asociado a infarto agudo de miocardio, angina inestable, arritmia ventricular, palpitaciones, taquicardias, accidente cerebrovascular, incluso muerte súbita cardíaca, que se han presentado en mayor medida en pacientes con antecedentes de factores de riesgo cardiovascular para los cuales estaría contraindicado.

Este producto se presenta como un producto natural, ocultando al consumidor su verdadera composición y dando información engañosa sobre seguridad. En particular, la presencia de nortadalfilo supone un riesgo para aquellos individuos especialmente susceptibles de padecer reacciones adversas con el consumo de inhibidores de la PDE-5. Precisamente, estos individuos podrían recurrir a productos de este tipo, pretendidamente naturales, a base de plantas, como alternativa

teóricamente segura a los medicamentos de prescripción autorizados. Estos productos se presentan además haciendo hincapié en su supuesta seguridad, basada engañosamente en su composición natural.

Considerando los riesgos anteriormente mencionados, así como que el citado producto no ha sido objeto de evaluación y autorización previa a la comercialización por parte de esta Agencia, como consta en el artículo 9.1 del texto refundido aprobado por el Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 julio, siendo su presencia en el mercado ilegal, la directora de la AEMPS, conforme a lo establecido en el artículo 109 del citado texto refundido, y en ejercicio de las competencias que le son propias, atribuidas en su estatuto, aprobado por el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios", y se aprueba su Estatuto, ha resuelto adoptar la siguiente medida cautelar:

La prohibición de la comercialización y la retirada del mercado de todos los ejemplares del citado producto.

### **Keytruda de Merck pierde la autorización para el cáncer de pulmón de células pequeñas y la FDA reevalúa aprobaciones aceleradas otorgadas** (*Merck's Keytruda Pulled for SCLC as FDA Re-Evaluates Past Accelerated Approvals*)

Mark Terry

BioSpace, Mar 02, 2021

<https://www.biospace.com/article/merck-pulls-keytruda-for-small-cell-lung-cancer-indication/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2021; 24(2)

**Tags: pembrolizumab, inhibidor punto de control, inmunoncología, KEYNOTE-158, KEYNOTE-028, KEYNOTE-604, supervivencia general, aprobación acelerada, cáncer de vejiga, linfoma de Hodgkin clásico, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de piel tipo melanoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de células escamosas, Imfinzi, Astra Zeneca, CASPIAN, DANUBE**

Keytruda de Merck (pembrolizumab) es el inhibidor de punto de control dominante en inmunoncología, y ha sido aprobado para una larga lista de tratamientos contra el cáncer. Solo en el tercer trimestre de 2020, Keytruda generó US\$3.700 millones, un aumento del 21% con respecto al mismo período del año anterior. Por lo tanto, muchos se pueden sorprender de que este fármaco no haya alcanzado la medida principal de impacto en un ensayo clínico.

El 1 de marzo, Merck anunció que había retirado voluntariamente la indicación de Keytruda para el cáncer de pulmón metastásico de células pequeñas (CPCP) que sigue progresando durante o después de la quimioterapia a base de platino y al menos otro tratamiento previo en EE UU.

Esto se hizo en consulta con la FDA. El proceso completo tardará algunas semanas. La empresa señala que esta decisión no tiene ningún efecto sobre las otras indicaciones de Keytruda.

El inhibidor del punto de control recibió la aprobación acelerada para esta indicación en junio de 2019, en base a la tasa de respuesta tumoral y la durabilidad de la respuesta en los ensayos KEYNOTE-158 (cohorte G) y KEYNOTE-028 (cohorte C1). El acuerdo con la FDA era que la aprobación dependía de que se completara una evaluación posterior a la comercialización que

demonstrara que Keytruda era superior a otros productos para prolongar la supervivencia general (SG).

En enero de 2020, KEYNOTE-604, el ensayo confirmatorio de fase III, alcanzó uno de los criterios de valoración primarios, la supervivencia libre de progresión (SLP), pero no alcanzó significancia estadística para el otro criterio de valoración principal, la SG.

"Las vías aceleradas creadas por la FDA han sido parte integral del notable progreso en la atención oncológica durante los últimos cinco años y han ayudado a muchos pacientes con cáncer avanzado, incluyendo el cáncer de pulmón microcítico, a acceder a nuevos tratamientos", dijo Roy Baynes, vicepresidente senior y director de desarrollo clínico global, y director médico de Merck Research Laboratories. "Keytruda sigue siendo un tratamiento fundamental para ciertos pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico. Continuaremos evaluando rigurosamente los beneficios de Keytruda en el cáncer de pulmón de células pequeñas y otros tipos de cáncer, en concordancia con la misión de Merck de salvar y mejorar vidas".

La FDA ha aprobado el uso de Keytruda para tratar ciertas formas de cáncer de vejiga, linfoma de Hodgkin clásico, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de piel tipo melanoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer de células escamosas de cabeza y cuello.

Keytruda también está aprobado para tratar algunas formas de cáncer de cuello uterino, cáncer de células de Merkel, linfoma mediastínico primario de células B grandes, cáncer gástrico,

ciertos tumores sólidos metastásicos o irresecables, cáncer de mama triple negativo y cáncer de endometrio, además de tratar el cáncer colorrectal pediátrico y otros cánceres pediátricos.

La FDA está realizando una evaluación de las aprobaciones aceleradas para determinar cuáles son las industrias que no han cumplido con los requisitos posteriores a la comercialización. Por ejemplo, AstraZeneca anunció la semana pasada que retiraba su inhibidor de punto de control Imfinzi para el tratamiento del cáncer de vejiga porque había tenido una respuesta similar. Dado el número de aprobaciones aceleradas que se han emitido en los últimos años, se espera que sigan otros.

La aprobación acelerada de Imfinzi fue para el cáncer de vejiga avanzado con niveles altos de PD-1 o independientemente del estado de PD-1, y debía ser confirmada por el ensayo DANUBE, pero no cumplió con los criterios de valoración de supervivencia general en comparación con la atención estándar.

Para pacientes con cáncer de pulmón microcítico en estadio avanzado, Imfinzi está aprobado como tratamiento de primera línea, según los datos de supervivencia general (SG) en el ensayo clínico de fase III CASPIAN.

Merck ha dicho que estaba notificando el retiro de esta indicación a los profesionales de la salud.

## Solicitudes y Cambios al Etiquetado /Ficha Técnica

**Esmya (acetato de ulipristal 5 mg): levantamiento de la suspensión de comercialización, con restricciones en sus indicaciones debido al riesgo de daño hepático grave**

AEMPS, 12 de abril de 2021

<https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentososohumano-3/seguridad-1/2021-seguridad-1/esmya-acetato-de-ulipristal-5-mg-levantamiento-de-la-suspension-de-comercializacion-con-restricciones-en-sus-indicaciones-debido-al-riesgo-de-dano-hepatico-grave/>

- Acetato de ulipristal 5 mg solo debe utilizarse para el tratamiento intermitente de los síntomas, de moderados a graves, de los miomas uterinos, en mujeres que no han alcanzado la menopausia, cuando la embolización de tales miomas y/o las opciones de tratamiento quirúrgico no son adecuadas o han fracasado
- Se debe monitorizar la función hepática de las pacientes, antes de empezar el tratamiento, durante el mismo y una vez este haya finalizado
- No se debe iniciar el tratamiento si los niveles de transaminasas son superiores a 2 veces el límite superior de la normalidad (LSN)
- Se suspenderá el tratamiento si los niveles de transaminasas son superiores a 3 veces superiores al LSN
- Se informará a las pacientes acerca del riesgo de daño hepático, instándolas a que interrumpan el tratamiento y acudan al médico en caso de que aparezcan signos y/síntomas sugestivos del mismo

En el año 2018, el Comité europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) evaluó el balance beneficio riesgo de Esmya, debido a la notificación de varios casos graves de lesión hepática. Como consecuencia de dicha evaluación, se restringieron las condiciones de uso del medicamento y se establecieron una serie de medidas para minimizar el riesgo de daño hepático (notas de seguridad de la AEMPS MUH (FV), 2/2018 y MUH (FV), 11/2018).

En 2020, a raíz de la notificación de un nuevo caso de fallo hepático que requirió trasplante a pesar del cumplimiento de las

medidas de control de la función hepática establecidas, comenzó una nueva revisión del balance beneficio-riesgo de Esmya, suspendiéndose cautelarmente en marzo de ese año la comercialización del medicamento en la Unión Europea (UE) (nota de seguridad de la AEMPS: MUH (FV), 4/2020), seguido de una recomendación del PRAC de suspender su comercialización (MUH (FV) 11/2020).

Posteriormente a esta recomendación, considerando de nuevo los riesgos y beneficios de acetato de ulipristal y de otras alternativas de tratamiento (embolización, tratamiento quirúrgico), en particular en mujeres que no han alcanzado la menopausia, se concluye que la relación beneficio riesgo del acetato de ulipristal 5 mg es favorable exclusivamente para el tratamiento intermitente de los síntomas de moderados a graves de los miomas uterinos, en mujeres que no han alcanzado la menopausia, cuando la embolización de tales miomas y/o las opciones de tratamiento quirúrgico no son adecuadas o han fracasado. Esmya no debe utilizarse en el tratamiento prequirúrgico de los miomas uterinos por existir otras alternativas y no considerarse determinante para el éxito de la cirugía.

El 11 de enero de 2021 se adoptó la Decisión de la Comisión Europea correspondiente, mediante la cual se actualizaron la ficha técnica y el prospecto de Esmya y se levantaba la suspensión de comercialización. Ambos documentos pueden consultarse a través del Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA).

**Ver más información en el enlace que aparece en el encabezado**

## Hidroclorotiazida. Noticia breve: Se agrega una advertencia de cáncer de piel no melanoma a la etiqueta del medicamento hidroclorotiazida

(News Brief: Non-melanoma Skin Cancer Warning Added to Hydrochlorothiazide Drug Label)

Worst Pills Best Pills Newsletter, febrero de 2021

Traducido por Dolores Rey, publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2021; 24(2)

**Tags:** hidroclorotiazida, diurético, hipertensión, cáncer de piel, eventos adversos, insuficiencia cardíaca, carcinoma basocelular, carcinoma de células escamosas

La hidroclorotiazida (Microzide) es un medicamento diurético tiazídico (“píldora de agua”) utilizado comúnmente para tratar la hipertensión (la presión arterial elevada), la insuficiencia cardíaca congestiva y otros cuadros. En general, un diurético tiazídico es la mejor opción de primera línea para tratar la hipertensión.

El 20 de agosto de 2020, la FDA aprobó cambios en la etiqueta de la hidroclorotiazida para advertir sobre un pequeño aumento del riesgo de cáncer de piel, no melanoma, por el consumo del medicamento (aproximadamente un caso adicional cada 16,000 pacientes por año) [1]. Existen dos tipos de cáncer de piel no melanoma: el carcinoma basocelular y el carcinoma de células escamosas. En general, ambos se pueden tratar satisfactoriamente y, por lo tanto, tienen porcentajes de mortalidad muy bajos.

Por el contrario, los efectos adversos de la hipertensión no controlada, incluyendo infarto de miocardio y accidente

cerebrovascular, son por lo general graves e incluso acarrear riesgo de muerte. Por esta razón, la FDA no recomienda abandonar el tratamiento con hidroclorotiazida debido a este riesgo de cáncer de piel. En cambio, los pacientes deberían continuar la toma del medicamento y tomar medidas para proteger su piel de la exposición solar, como limitar el tiempo bajo el sol, llevar ropa protectora y utilizar una crema solar de amplio espectro con un factor de protección solar (FPS) de 15 o superior.

Para más consejos sobre cómo proteger su piel de la exposición solar nociva, visite la página web de la FDA en <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/tips-stay-safe-sun-sunscreen-sunglasses>.

### Referencia

1. Food and Drug Administration. FDA approves label changes to hydrochlorothiazide to describe small risk of non-melanoma skin cancer. August 20, 2020. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-approves-label-changes-hydrochlorothiazide-describe-small-risk-non-melanoma-skin-cancer>. Accessed November 18, 2020.

## Reacciones Adversas e Interacciones

### Reacciones fatales a medicamentos: una perspectiva global en la base de datos de farmacovigilancia de la OMS

(Fatal adverse drug reactions: A worldwide perspective in the World Health Organization pharmacovigilance database)

Montastruc, J-L, Lafaurie, M, de Cancaude, C, et al.

*Brit Jnl Clinical Pharma.* 2021; 1–7. <https://doi.org/10.1111/bcp.14851>

<https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/action/showCitFormats?doi=10.1111%2Fbcp.14851>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2021; 24(2)

**Tags:** Vigibase, muertes por reacciones adversas, farmacovigilancia, RAM, reacción adversa, denosumab, lenalidomida, talidomida

**Objetivos.** Las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) son causas importantes de muerte. Sin embargo, los principales fármacos implicados son relativamente desconocidos. El objetivo de este estudio es caracterizar las muertes relacionadas con fármacos que se han registrado en una gran base de datos de farmacovigilancia durante los últimos diez años.

**Métodos.** Se hizo un análisis retrospectivo de VigiBase, la base de datos de farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud, para identificar las reacciones adversas mortales que los médicos registraron entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2019, tanto en mujeres como hombres, de 18 años o más años. El análisis descriptivo identificó la edad y el sexo de los afectados, y los fármacos sospechosos. Se estudiaron las diferencias en informar según el sexo, la edad y los continentes haciendo un análisis de desproporcionalidad y se calculó la razón de posibilidades (odds ratio) de informar y su intervalo de confianza del 95%.

**Resultados.** De los 23 millones de RAM registradas en VigiBase, se incluyeron 3, 250.967, incluyendo 43.685 fatales. La mayoría afectaron a pacientes mayores de 75 años. Las tres clases de fármacos que estuvieron involucradas con mayor frecuencia fueron los fármacos antineoplásicos / inmunomoduladores seguidos de fármacos para el sistema nervioso y cardiovascular. Los tres fármacos principales fueron denosumab, lenalidomida y talidomida con marcadas diferencias según la edad, el sexo, los continentes y los países. El riesgo de notificar reacciones adversas mortales fue mayor en los hombres, en las Américas y en pacientes  $\geq 65$  años.

**Conclusión.** Las reacciones adversas mortales registradas en una gran base de datos de farmacovigilancia durante los últimos 10 años corresponden a poco más del 1% del número total de reacciones adversas. Ocurrieron más en varones, mayores de 65 años y con fármacos antineoplásicos / inmunomoduladores. Nuestro estudio también destacó, por primera vez, importantes diferencias en las reacciones adversas mortales entre continentes y países

**Relación del COVID-19 grave con la polifarmacia y la prescripción de psicotrópicos: un estudio de casos y controles REACT-SCOT** (*Relation of severe COVID-19 to polypharmacy and prescribing of psychotropic drugs: the REACT-SCOT case-control study*)

McKeigue, P.M., Kennedy, S., Weir, A. et al.

*BMC Med* 2021;19, (51). <https://doi.org/10.1186/s12916-021-01907-8>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2021; 24(2)

**Tags:** Covid, pandemia, factores de riesgo, REACT-SCOT, antipsicóticos, inhibidores de la bomba de protones, IBP, gabapentinoides, opioides**Resumen****Antecedentes.** El objetivo de este estudio fue investigar la relación del COVID-19 grave con la prescripción previa de medicamentos.**Métodos.** Se consideraron casos graves los que requirieron ingresar al paciente en cuidados intensivos o tuvieron un desenlace fatal. Para este estudio de casos y controles emparejados (REACT-SCOT), se incluyeron los 4.251 casos de COVID-19 grave que ha habido en Escocia desde el inicio de la epidemia y se emparejaron por edad, sexo y centro de atención primaria con 36.738 controles del registro de población. Los registros estaban vinculados a altas hospitalarias desde junio de 2015 y a las prescripciones dispensadas que se habían emitido en centros de atención primaria durante los últimos 240 días.**Resultados.** El COVID-19 severo se asoció fuertemente con la cantidad de clases de medicamentos no cardiovasculares dispensados. Esta asociación fue más fuerte entre aquellos que no residen en un hogar de ancianos, en quienes la razón de tasas (IC del 95%) asociado con la dispensación de 12 o más clases de medicamentos versus ninguno fue de 10,8 (8,8, 13,3), y en

aquellos sin ninguna de las condiciones designadas como que confieren un mayor riesgo de COVID-19. Las 17 clases de fármacos que se postularon al comienzo de la epidemia como "medicamentos que empeoran el COVID" se asociaron con un mayor riesgo de COVID-19 grave y estas asociaciones estuvieron presentes en aquellos sin ninguna de las condiciones designadas como de riesgo. La fracción de casos que ocurrieron en la población y eran atribuibles a la exposición a estas clases de fármacos fue del 38%. El mayor efecto fue para los agentes antipsicóticos: razón de tasas 4,18 (3,42, 5,11). Otras clases de fármacos con efectos importantes incluyeron inhibidores de la bomba de protones (razón de tasas 2,20 [1,72, 2,83] para = dos dosis diarias definidas / día), opioides (3,66 [2,68, 5,01] para = 50 mg de equivalente de morfina / día) y gabapentinoides. Estas asociaciones persistieron después de ajustar las covariables y fueron más fuertes con la exposición reciente que con la no reciente.

**Conclusiones.** El COVID-19 grave se asocia con polifarmacia y con fármacos que provocan sedación, depresión respiratoria o discinesia; tienen efectos anticolinérgicos; o afectan el sistema gastrointestinal. Estas asociaciones no se explican fácilmente por la comorbilidad. Las medidas para reducir la carga de mortalidad y morbilidad del COVID-19 deben incluir el fortalecimiento de las guías existentes para reducir la prescripción excesiva de estas clases de fármacos y limitar la polifarmacia inapropiada.**Estos medicamentos de uso frecuente pueden simular la demencia** (*These common medications can mimic dementia*)

Alistair Gardiner

*MDLinx*, 17 de febrero de 2021<https://www.mdlinx.com/article/these-common-medications-can-mimic-dementia/rENGO3iivOdQJySvDxUPV>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2021; 24(2)

**Tags:** deterioro cognitivo, niebla de la medicación, polifarmacia, Alzheimer, deprescribir, antipsicóticos, amitriptilina, paroxetina, Imipramina, bupropión, trihexifenidilo, dicyclomina, difenhidramina, clorfeniramina, oxibutinina, tolterodina, meperidina, ciclobenzaprina, metocarbolol, carisoprodol, anticolinérgicos, antiparkinsonianos, antipsicóticos, antimuscarínicos, antiepilépticos, benzodiazepinas, diazepam, alprazolam, clordiazepóxido, zaleplon, zolpidem, eszopiclone

La enfermedad de Alzheimer y otras demencias son muy difíciles de tratar. Si bien algunos medicamentos pueden retrasar el deterioro cognitivo, ninguno revertirá la afección. Y, para muchos, es difícil saber si el medicamento está funcionando.

Las personas mayores a menudo toman varios medicamentos y esto puede generar problemas para los pacientes con demencia.

Un informe de 2020 en *The Lancet* [1] estima que en el mundo hay aproximadamente 50 millones de personas que viven con demencia, y se prevé que el número aumente a 152 millones para 2050. Para empeorar las cosas, otros medicamentos de uso frecuente pueden provocar efectos secundarios que imitan los

síntomas de la demencia, dificultando el diagnóstico y el tratamiento.

El año pasado, varios médicos hablaron con Associated Press (AP) sobre este tema y describieron a pacientes con demencia cuyos crecientes niveles de confusión parecían haber sido causados por una letanía de medicamentos que les habían recetado. El fenómeno, conocido como "niebla de medicación (medication fog)" [2], podría ser un problema mayor de lo que pensamos.

El riesgo de reacciones adversas o efectos secundarios aumenta con cada medicamento adicional que se usa y, en ocasiones, cuando el paciente está bajo el cuidado de varios médicos, algunos de ellos desconocen los medicamentos que ya se han recetado a un paciente. Se estima que el 91% de las personas mayores de 65 años toman al menos un medicamento de venta con receta y el 41% usa cinco o más, lo que los médicos denominan polifarmacia, según el artículo de AP [2]. Y debido a que algunas de estas reacciones adversas aparentan ser un empeoramiento de los síntomas de la demencia, es fácil no darse cuenta.

Esto es lo que dice la ciencia sobre qué medicamentos pueden producir estos síntomas, por qué causan reacciones adversas y por qué algunos médicos deberían considerar la posibilidad de "deprescribirlos".

### Fármacos anticolinérgicos

La Sociedad Estadounidense de Geriátrica actualizó recientemente una lista de medicamentos que pueden imitar los síntomas de la demencia o empeorarlos. La lista incluye varios medicamentos, desde relajantes musculares y antihistamínicos hasta ansiolíticos y somníferos. Muchos de estos medicamentos tienen efectos anticolinérgicos, lo que significa que pueden reducir o interferir con un neurotransmisor esencial para tener una función nerviosa saludable. Dicha interferencia puede provocar efectos secundarios similares a los de la demencia, que incluyen mayor confusión, somnolencia y deterioro de la habilidad para pensar.

El neurotransmisor bloqueado, conocido como acetilcolina, está involucrado en los mecanismos de la memoria y el aprendizaje. La acetilcolina también estimula los nervios autónomos, que regulan las contracciones de los vasos sanguíneos, las vías respiratorias y nuestros sistemas cardiovascular y digestivo.

Un estudio publicado en JAMA Network en 2019 [3] se centró en el uso a largo plazo de medicamentos anticolinérgicos y el aumento del riesgo de demencia en las personas de 55 años o más. Los investigadores analizaron datos de 58.769 pacientes con demencia y 225.574 controles, así como la información sobre 56 medicamentos con fuertes propiedades anticolinérgicas que se habían recetado a pacientes entre 1 y 11 años antes de recibir un diagnóstico de demencia.

“La razón de probabilidad (OR) ajustada para la demencia aumentó de 1,06 (95% CI, 1,03-1,09) en la categoría de exposición anticolinérgica general más baja (exposición total de 1-90 TSDDs) a 1,49 (95% CI, 1,44-1,54) en la categoría más alta (> 1095 TSDD), en comparación con ninguna prescripción de anticolinérgicos entre 1 y 11 años antes de la fecha índice”, escribieron los autores del estudio. Observaron un aumento significativo en el riesgo de demencia para aquellos que usan antidepresivos anticolinérgicos, fármacos antiparkinsonianos, antipsicóticos, fármacos antimuscarínicos de la vejiga y fármacos antiepilépticos.

Los autores concluyeron: “La exposición a varios tipos de fármacos anticolinérgicos potentes se asocia con un mayor riesgo de demencia. Estos hallazgos destacan la importancia de reducir la exposición a los fármacos anticolinérgicos entre las personas de mediana edad y los mayores”.

Otras investigaciones recientes, incluyendo un estudio publicado en Nature en 2019 [4] y una revisión publicada en Age and Aging en 2020 [5] han llegado a la misma conclusión. Ambos encontraron que la prescripción a largo plazo de medicamentos con fuertes propiedades anticolinérgicas se asoció con un mayor riesgo de demencia y deterioro cognitivo. Sin embargo, "se necesitan pruebas más sólidas de estudios de alta calidad para guiar el manejo de su utilización a largo plazo", escribieron los autores de la revisión publicada en Age and Aging.

### ¿A qué medicamentos debemos prestar atención?

Muchos medicamentos de uso frecuente tienen al menos algunos efectos anticolinérgicos; tantos, de hecho, que se estima que hasta la mitad de los adultos estadounidenses toman al menos uno de estos medicamentos, según un blog de Harvard Health [6]. Sigue una lista de algunos medicamentos que pueden causar síntomas como confusión, visión borrosa y problemas para orinar, según Harvard Health y la American Geriatrics Society.

- Antidepresivos como amitriptilina (que se encuentra en Elavil), paroxetina, imipramina (Tofranil) y bupropión
- El fármaco anti-Parkinson trihexifenidilo (Artrane)
- El fármaco ciclodolmina para el síndrome del intestino irritable (Bentyl)
- Antihistamínicos como difenhidramina (Benadryl y Tylenol) y clorfeniramina
- Relajantes de la vejiga como oxibutinina y tolterodina
- El analgésico meperidina (Demerol)
- Relajantes musculares como ciclobenzaprina (Flexeril), metocarbamol (Robaxin) y carisoprodo (Soma)

Y no son solo los medicamentos anticolinérgicos los que pueden causar síntomas similares a los de la demencia. Las benzodiazepinas también pueden afectar la actividad de los neurotransmisores, pero de una manera ligeramente diferente, según otro artículo de Harvard Health [7]. Mientras que los fármacos anticolinérgicos bloquean la acción de la acetilcolina, las benzodiazepinas aumentan la eficacia del ácido gamma-aminobutírico, que ralentiza la actividad de las neuronas en el cerebro. Por eso que se utilizan para reducir la ansiedad o ayudar a las personas a dormir, pero también pueden provocar mayor confusión y mayor riesgo de caídas. Los medicamentos de este tipo incluyen:

- Benzodiazepinas como diazepam (Valium), alprazolam (Xanax) y clordiazepóxido (Librium)
- Ayudas para dormir como zaleplon (Sonata), zolpidem (Ambien) y eszopiclone (Lunesta)

### Siga los datos

El impacto de estos medicamentos no es si o no. Si bien los efectos adversos a veces aparecen de inmediato, otras veces un paciente puede estar usando un medicamento durante mucho tiempo antes de que aparezcan los efectos secundarios similares a la demencia, señaló el artículo de AP. Y aunque una persona joven puede metabolizar eficazmente un fármaco, es posible que ese mismo fármaco deje de ser tolerable a medida que envejece.

Por esta razón, el mejor consejo, según el blog de Harvard Health, no es suspender automáticamente estos medicamentos, sino prestar mucha atención a los medicamentos que se recetan, por si pudieran estar contribuyendo a síntomas similares a los de la demencia o al deterioro cognitivo. Los médicos han informado incidentes en los que la prescripción de ciertos medicamentos resultó en una mejora de las funciones mentales y, en algunos casos, la eliminación de algunos de los medicamentos ha logrado que el paciente ya no cumpla con los criterios para el diagnóstico de demencia, señaló la AP.

Para los médicos, esto significa que deben hacer una historia clínica completa y conocer todos los medicamentos que toma el paciente, incluyendo los medicamentos de venta libre y los

suplementos dietéticos, así como cuándo el paciente comenzó a tomar un medicamento determinado.

#### Referencias

- Livingston G. et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The Lancet* 2020;396(10248):P413-446 [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30367-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30367-6/fulltext)
- Marchione M Medication fog can mimic or worsen dementia in the elderly, AP, 3 de marzo de 2020 <https://apnews.com/article/health-us-news-ap-top-news-medication-dementia-5ef58b341a016590d5996a1c330f959b>
- Coupland CAC, Hill T, Denning T, Morriss R, Moore M, Hippisley-Cox J. Anticholinergic Drug Exposure and the Risk of Dementia: A Nested Case-Control Study. *JAMA Intern Med.* 2019;179(8):1084–1093. doi:10.1001/jamainternmed.2019.0677
- Joung, Ki., Kim, S., Cho, Y.H. et al. Association of Anticholinergic Use with Incidence of Alzheimer's Disease: Population-based Cohort Study. *Sci Rep* 9, 6802 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43066-0>
- Nina T Pieper, Carlota M Grossi, Wei-Yee Chan, Yoon K Loke, George M Savva, Clara Haroulis, Nicholas Steel, Chris Fox, Ian D Maidment, Antony J Arthur, Phyo K Myint, Toby O Smith, Louise Robinson, Fiona E Matthews, Carol Brayne, Kathryn Richardson, Anticholinergic drugs and incident dementia, mild cognitive impairment and cognitive decline: a meta-analysis, *Age and Ageing*, Volume 49, Issue 6, November 2020, Pages 939–947, <https://doi.org/10.1093/ageing/afaa090>
- Harvard Health Blog. Could medications contribute to dementia? <https://www.health.harvard.edu/blog/could-medications-contribute-to-dementia-2018052313872>
- Harvard Health Blog. Two drugs you want to avoid for the sake of your brain. <https://www.health.harvard.edu/mind-and-mood/two-types-of-drugs-you-may-want-to-avoid-for-the-sake-of-your-brain>

#### Aloe vera: hepatitis

*Rev Prescrire* 2020; 40 (438):267

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2021; 24(2)

**Tags: daño hepático, hepatotoxicidad, laxante**

A mediados de 2019, tras varios informes, la agencia reguladora de fármacos de Canadá emitió una alerta de seguridad sobre la hepatotoxicidad de los productos que contienen aloe vera administrados por vía oral [1].

Seis publicaciones notificaron ocho casos de daño hepático atribuido a aloe vera. Los ocho pacientes, siete de ellos mujeres, tenían entre 21 y 73 años y tomaban una gama de productos orales que contenían aloe vera por su acción laxante, con el objetivo de perder peso o mantener una buena salud general. Las dosis diarias de aloe vera variaron en cada caso [1, 2].

El tiempo de aparición de los trastornos hepáticos osciló entre tres semanas y varios años. En todos los pacientes se observaron niveles elevados de enzimas hepáticas. Los resultados del análisis histológico, disponible en seis de los ocho pacientes, mostraron

hepatitis aguda. En todos los casos se observó una mejoría tras suspender el producto que contenía aloe vera. En un caso el trastorno hepático reapareció al reiniciar el mismo producto un mes después del alta hospitalaria.

#### En la práctica

Estos informes muestran la importancia de tener en cuenta los diversos suplementos para la salud que tome un paciente con hepatitis de etiología desconocida, incluidos los productos derivados de plantas.

#### Referencias

- Health Canada “Hepatotoxicity associated with the use of oral Aloe vera-containing health products” *Health Product InfoWatch* Julio 2019: 4-6. [www.canada.ca/en/health-canada](http://www.canada.ca/en/health-canada).
- Parlati L et al. “Aloe vera-induced acute liver injury: a case report and literature review” *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2017; 41 (4): e39-e42.

#### Anticongestivos. El abuso de descongestionantes de venta libre podría ser mortal, advierte la FDA

*(Anticongestivos. Abuse of OTC Decongestant Potentially Deadly, FDA Warns)*

Megan Brooks

*Medscape*, 25 de marzo de 2021

<https://www.medscape.com/viewarticle/948125>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2021; 24(2)

**Tags: anticongestivos inhalados, propilhexedrina, taquicardia, hipertermia, abuso**

El abuso o el uso indebido del descongestionante nasal de venta libre (OTC) propilhexedrina puede causar daños graves que pueden requerir hospitalización, así como discapacidad o muerte, advierte la FDA en un comunicado de seguridad.

Los "problemas importantes" que se pueden tener que tratar en un paciente con intoxicación aguda por propilhexedrina incluyen agitación severa, taquicardia, hipertensión, infarto de miocardio, hipertermia, accidente cerebrovascular, obstrucción intestinal, hipertensión pulmonar y convulsiones, dijo la FDA.

No existe un agente específico para revertir los efectos de la intoxicación aguda por propilhexedrina, por lo que el manejo es sintomático y de apoyo, señala la FDA.

Los informes de personas que abusan y hacen mal uso de la propilhexedrina han aumentado en los últimos años.

Durante las últimas dos décadas, los centros de control de intoxicaciones de EE UU han documentado 460 casos de abuso de propilhexedrina (415 casos) o mal uso (45 casos). Anualmente, los casos han aumentado: de 11 en 2011 a 74 en 2019, y los casos de abuso constituyeron la mayor parte de este aumento, dijo la FDA.

La mayoría de los casos involucraron abuso o uso indebido de propilhexedrina sola, sin otras sustancias.

En estos casos, los efectos secundarios más comunes fueron frecuencia cardíaca rápida, agitación, presión arterial alta, dolor de pecho, temblores, alucinaciones, delirios, confusión, náuseas y vómitos.

De los 460 casos, 21 involucraron efectos adversos potencialmente mortales; 13 requirieron el ingreso en cuidados intensivos.

Entre 1969 y 2020, se informaron voluntariamente a la FDA 53 casos de abuso y uso indebido de propilhexedrina a través del sistema de notificación de eventos adversos.

Durante el período de 3 años 2016-2018, se informaron siete casos adicionales de eventos adversos graves relacionados con el abuso de propilhexedrina a través del Proyecto de vigilancia cooperativa de eventos adversos del Sistema Nacional de Vigilancia

Electrónica de Lesiones (National Electronic Injury Surveillance System-Cooperative Adverse Event Surveillance Project).

De estos 60 casos, 23 pacientes sufrieron eventos adversos potencialmente mortales u hospitalización, y nueve murieron. La mayoría de las muertes se debieron al abuso de propilhexedrina en combinación con otras sustancias.

"Es probable que haya casos adicionales que no hemos identificado", dijo la FDA.

La agencia solicita que todos los fabricantes de inhaladores del descongestionante nasal propilhexedrina de venta libre consideren cambios en el diseño del producto para garantizar su uso seguro.

"Por ejemplo, modificar el producto para crear una barrera física que dificulte la manipulación del dispositivo y el abuso de la propilhexedrina que hay en su interior. Además, disminuir la cantidad de medicamento que contiene el dispositivo también podría reducir el riesgo de efectos secundarios graves si se abusa o malutiliza", dijo la FDA.

### Antiespasmódicos durante el embarazo, en resumen

*Rev Prescrire* 2020; 40 (437):198

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2021; 24(2)

**Tags:** gestación, alverina, clidinio, mebeverina, floroglucinol, pinaverio, otilonio, aceite esencial de menta, trimebutina, papaverina, hioscina, escopolamina

Varios fármacos denominados antiespasmódicos se ofertan para el tratamiento del dolor de origen gastrointestinal, urinario o ginecológico, a menudo a pesar de que su evaluación es poco convincente. ¿Cuáles son los riesgos para la madre y el feto cuando se toman durante el embarazo?

**Riesgo de malformaciones en el feto por exposición intrauterina: muchas incógnitas.** Los datos procedentes de estudios en animales son insuficientes para descartar la acción teratogénica de alverina, clidinio, mebeverina, floroglucinol, pinaverio, otilonio y aceite esencial de menta [1, 2].

A dosis muy superiores a las dosis terapéuticas empleadas en humanos, se ha demostrado que los siguientes productos tienen un efecto teratogénico: trimebutina (anomalías esqueléticas), papaverina (en particular, defectos de cierre del tubo neural, anomalías de la médula espinal y dilatación del cuarto ventrículo), e hioscina o escopolamina (anomalías oculares y esqueléticas) [1-4]. Se ha demostrado que el doble de la dosis terapéutica habitual de mebeverina tiene un efecto embriotóxico en ratas [5].

En humanos, un estudio de cohortes con unos 5.000 niños expuestos a floroglucinol durante el primer trimestre del embarazo no reveló ningún riesgo notable [6]. Un estudio de cohortes con unos 2.500 niños expuestos al clidinio durante el primer trimestre del embarazo no demostró ningún riesgo de malformaciones importantes [4]. Los datos de unas 300 mujeres embarazadas expuestas a escopolamina durante el primer trimestre del embarazo no identificaron ninguna señal de seguridad en particular [1, 4]. Los datos sobre la exposición a papaverina durante el primer trimestre del embarazo son insuficientes para

descartar ningún riesgo.

Nuestra búsqueda bibliográfica no identificó ningún estudio epidemiológico de mujeres expuestas durante el primer trimestre del embarazo a alverina, mebeverina, otilonio, pinaverio, tiemonio, trimebutina o al aceite esencial de menta.

**Exposición en el segundo o tercer trimestre del embarazo: muy pocos datos.** Cuando se toman antiespasmódicos durante el segundo o tercer trimestre del embarazo, se pueden esperar efectos adversos en la madre y el feto, en particular trastornos neuropsiquiátricos, cardíacos y gastrointestinales [7-13]. Se desconocen los efectos a largo plazo.

No hay datos disponibles sobre la exposición fetal durante el segundo y tercer trimestre del embarazo a alverina, clidinio, mebeverina, otilonio, pinaverio, floroglucinol, tiemonio y trimebutina. Un estudio de casos y controles con 600 niños con paladar hendido no mostró evidencias de un aumento del riesgo con papaverina, pero muy pocos niños estuvieron expuestos durante el segundo o tercer trimestre del embarazo, por lo que no se puede descartar cualquier riesgo [2, 14]. Como resultado de sus efectos adversos antimuscarínicos conocidos, es probable la aparición de arritmias cardíacas [7-13].

Un estudio de casos y controles con unos 600 niños expuestos a papaverina durante el segundo o tercer trimestre del embarazo no demostró ningún riesgo notable [3].

La hioscina o escopolamina conlleva un riesgo de taquicardia fetal [2].

Un estudio de casos y controles con unas 3.000 mujeres embarazadas expuestas durante el segundo o tercer trimestre del embarazo no mostró una relación entre el riesgo de bajo peso al

nacer y la exposición intrauterina al aceite esencial de menta [15].

**Exposición próxima al parto: principalmente riesgo de trastornos neurológicos y cardíacos.** Cuando se toman antiespasmódicos cerca del momento del parto, el recién nacido está expuesto a sus efectos adversos conocidos, en particular los efectos antimuscarínicos de algunos de estos fármacos [7-13, 16].

Nuestra búsqueda bibliográfica no identificó ningún estudio acerca del efecto sobre el neonato de la mayoría de los antiespasmódicos (alverina, clidinio, otilonio, floroglucinol, tiemonio) cuando se administran cerca del momento del parto.

La sobredosis de trimebutina debido a errores de dosificación en bebés reveló toxicidad neurológica (somnolencia, convulsiones, coma) y toxicidad cardiovascular (taquicardia ventricular, hipertensión) [8]. Se observó un aumento de las contracciones uterinas con mebeverina intravenosa en mujeres con riesgo de parto prematuro [2]. La administración de pinaverium al final del embarazo puede tener efectos neurológicos en el recién nacido (hipotonía, sedación) debido a la presencia de bromuro [17].

El uso de aceite esencial de menta por parte de la madre cerca del momento del parto expone al recién nacido a un riesgo de trastornos neurológicos, en particular convulsiones, debido a la presencia de derivados terpénicos [18].

#### En la práctica

Existe un alto grado de incertidumbre sobre los riesgos para el feto del tratamiento con antiespasmódicos durante el embarazo. Dada su mínima eficacia en el mejor de los casos, no está justificada la exposición del feto a estos fármacos.

En el primer trimestre del embarazo, no se halló un aumento del riesgo de malformaciones tras la exposición intrauterina a floroglucinol en varios miles de mujeres embarazadas. En caso de exposición durante el primer trimestre por desconocimiento del embarazo, deben tratarse con la paciente las incertidumbres relativas a los efectos de otros fármacos y debe planificarse una posible monitorización ecográfica. En caso de exposición a un antiespasmódico cerca del final del embarazo, es mejor advertir a

los profesionales sanitarios implicados en el proceso asistencial, de forma que el tratamiento de la paciente pueda adaptarse a los efectos predecibles derivados.

#### Referencias

1. "Teris Teratogen Information System". depts.washington.edu/terisdb acceso 19 de diciembre de 2019.
2. "Reprotox". reprotox.org acceso 19 de diciembre de 2019.
3. "Shepard's Catalog of Teratogenic Agents". depts.washington.edu/terisdb acceso 19 de diciembre de 2019.
4. "Briggs Drugs in Pregnancy and Lactation. A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk" 11<sup>th</sup> ed. Lippincott Williams and Wilkins, Filadelfia, 2011 acceso 19 de diciembre de 2019.
5. ANSM "RCP-Duspatalin 200 mg gélule" 19 de septiembre de 2017: 4 páginas.
6. Prescrire Rédaction "Phloroglucinol pendant la grossesse?" *Rev Prescrire* 2012; 32 (350): 916.
7. Prescrire Editorial Staff "Herbal remedies for dyspepsia. Peppermint seems effective" *Prescrire Int* 2008; 17 (95): 121-123.
8. Prescrire Rédaction "Trimébutine: pas chez les enfants âgés de moins de 2 ans, ni chez les autres d'ailleurs" *Rev Prescrire* 2017; 37 (410): 905.
9. Prescrire Editorial Staff "Drug-induced lesions of the oesophageal mucosa" *Prescrire Int* 2015; 24 (163): 212.
10. Prescrire Rédaction "Comportements violents envers autrui sous l'effet de médicaments" *Rev Prescrire* 2014; 34 (364): 110-113.
11. Alverine, Bromides, Clidinium, Hyoscine, Mebeverine, Otilonium, Papaverine, Peppermint, Phoroglucinol, Pinaverium, Tiemonium, Trimebutine, En Martindale. The Complete Drug Reference. The Pharmaceutical Press. Londres.
12. Prescrire Rédaction "Le syndrome atropinique en bref" *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2020.
13. Prescrire Editorial Staff "Common stem: -verine, verium" *Prescrire Int* 2017; 26 (188): 293.
14. Puhó EH et al. "Drug treatment during pregnancy and isolated orofacial clefts in Hungary" *Cleft Palate Craniofac J* 2007; 44 (2): 194-202.
15. Moussally K and Berard A "Exposure to specific herbal products during pregnancy and the risk of low birth weight" *Altern Ther Health Med* 2012; 18 (2): 36-43.
16. Prescrire Editorial Staff "Insomnia during pregnancy" *Prescrire Int* 2018; 27 (197): 240-244.
17. ANSM "RCP-Dicetel 100 mg comprimé pelliculé" 19 de septiembre de 2017: 4 páginas.
18. Prescrire Rédaction "Terpènes dans les suppositoires: contre-indiqués en dessous de l'âge de 30 mois" *Rev Prescrire* 2012; 32 (340): 107

### Estudios muestran un mayor riesgo de sufrir problemas en la frecuencia cardíaca con el medicamento para convulsiones y enfermedades psiquiátricas lamotrigina (Lamictal) en pacientes con cardiopatías

FDA, 31 de marzo de 2021

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/estudios-muestran-un-mayor-riesgo-de-sufrir-problemas-en-la-frecuencia-cardiaca-con-el-medicamento>

Una revisión de la FDA de los resultados de un estudio mostró un posible riesgo mayor de sufrir problemas en la frecuencia cardíaca, denominados arritmias, en pacientes con afecciones cardíacas que están tomando el medicamento para convulsiones y enfermedades psiquiátricas lamotrigina (Lamictal). Queremos evaluar si otros medicamentos de la misma clase tienen efectos similares en el corazón y estamos exigiendo estudios de seguridad para ellos también. Notificaremos al público cuando haya información adicional disponible de esos estudios.

La FDA exigió estos estudios, denominados estudios in vitro, para investigar más a fondo los efectos del Lamictal en el corazón después de que recibimos informes de resultados

electrocardiográficos (ECG) anormales y algunos otros problemas serios. En algunos casos, los problemas incluyeron dolor torácico, desmayos y paros cardíacos. Los estudios in vitro son estudios realizados en tubos de ensayo o placas de Petri y no en personas ni animales. En primer lugar, añadimos información sobre este riesgo en la información farmacológica de la lamotrigina y en las Guías para el paciente en octubre de 2020, las cuales hemos actualizado.

La lamotrigina se usa sola o con otros medicamentos para tratar las convulsiones en pacientes de 2 años de edad en adelante. También se puede usar como tratamiento de mantenimiento en pacientes psiquiátricos con trastorno bipolar para ayudar a retrasar

la ocurrencia de episodios de alteración del estado de ánimo, tales como depresión, manía o hipomanía. La lamotrigina se aprobó y ha estado en el mercado desde hace más de 25 años, y está disponible con el nombre comercial de Lamictal y como genérico.

Los pacientes no deben suspender el medicamento sin antes hablar con quién lo recetó, porque suspender la lamotrigina puede causar convulsiones sin control, o nuevos o peores problemas de salud mental. Comuníquese con su profesional de atención médica de inmediato o vaya a la sala de urgencias si presenta una frecuencia cardíaca anormal o irregular, o síntomas tales como pulso acelerado, irregular o lento, dificultad para respirar, mareos, o desmayos.

Los profesionales de la salud deben evaluar si los posibles beneficios de la lamotrigina superan el riesgo de sufrir arritmias en cada paciente. Las pruebas de laboratorio realizadas en concentraciones pertinentes para el tratamiento han demostrado que la lamotrigina puede aumentar el riesgo de sufrir arritmias graves, que pueden ser mortales, en pacientes con trastornos cardíacos estructurales o funcionales clínicamente importantes. Los trastornos cardíacos estructurales o funcionales clínicamente importantes incluyen insuficiencia cardíaca, valvulopatías, cardiopatías congénitas, bloqueos cardíacos, arritmias ventriculares, canalopatías cardíacas tales como el síndrome de Brugada, cardiopatías isquémicas clínicamente importantes o múltiples factores de riesgo para las cardiopatías isquémicas. El riesgo de sufrir arritmias puede aumentar si se utiliza combinada con otros medicamentos que bloquean los canales de sodio en el

corazón. No deben considerarse como alternativas más seguras que la lamotrigina otros antagonistas del sodio aprobados para la epilepsia y el trastorno bipolar, ni otras indicaciones, ausencia falta de información adicional (consultar la Lista de los antagonistas del sodio necesarios para realizar estudios posteriores a la comercialización).

Con anterioridad comunicamos información de seguridad relacionada con la lamotrigina: en abril de 2018 (reacción grave del sistema inmunitario), agosto de 2010 (advertencia sobre meningitis aséptica.) y septiembre de 2006 [External Link](#) Disclaimer (posible relación entre la exposición al Lamictal durante el embarazo y el labio leporino en recién nacidos). La lamotrigina también se incluyó como parte de una alerta de seguridad de mayo de 2009 sobre pensamientos y comportamientos suicidas con toda la clase de los medicamentos anticonvulsivos.

Todos los medicamentos tienen efectos secundarios, incluso cuando se utilizan en forma correcta según las indicaciones. Es importante saber que las personas responden distinto a cada medicamento según su estado de salud, las enfermedades que tengan, los factores genéticos, otros medicamentos que estén tomando y muchos otros factores. Por consiguiente, no podemos determinar la probabilidad de que alguien experimente estos efectos secundarios al tomar lamotrigina. Sus profesionales de atención médica lo conocen bien, así que hable con ellos si tiene preguntas o inquietudes.

#### Agonistas del sodio que deben someterse a estudios poscomercialización

Nombre genérico	Nombre comercial
Carbamazepina	Carbatrol, Carnexiv, Equetro, Tegretol, Tegretol de liberación prolongada
Cenobamato	Xcopri
Eslicarbazepina	Aptiom
Fosfenitoína	Cerebyx, Sesquient
Lacosamida	Vimpat
Oxcarbazepina	Oxtellar de liberación prolongada, Trileptal
Fenitoína	Dilantin-125
Rufinamida	Banzel
Topiramato	Qsymia, Qudexy de liberación prolongada, Topamax, Trokendi de liberación prolongada
Zonisamida	Zonegran

#### Medicamentos que producen deficiencia de magnesio (*Drugs That Cause Magnesium Deficiency*)

*Worst Pills Best Pills Newsletter*, febrero de 2021

Traducido por Dolores Rey, publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2021; 24(2)

**Tags:** hipomagnesemia, salud muscular, necesidades de magnesio, alimentos con magnesio, bumetanida, clortalidona, ciclosporina, dexlansoprazol, digoxina, esomeprazol, furosemida, hidrocortizida, lansoprazol, metolazona, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol, sevelamer, tacrolimus, teofilina

El magnesio es un mineral importante, un nutriente que el cuerpo humano necesita para tener buena salud. Se encuentra de manera natural en muchos alimentos, se agrega a otros, y es uno de los ingredientes en algunos suplementos dietéticos y medicamentos de venta libre, incluyendo ciertos antiácidos y laxantes [1].

La deficiencia de magnesio, que se puede deber a una ingesta alimentaria inadecuada por absorción intestinal deficiente o

pérdida urinaria excesiva del mineral, reduce los niveles de magnesio en sangre — una afección conocida como hipomagnesemia — lo que causa una variedad de efectos adversos para la salud. Además, muchos medicamentos de uso frecuente también pueden provocar pérdidas de magnesio.

#### Información general sobre el magnesio

El magnesio cumple un papel fundamental en la síntesis de proteínas, la función de los músculos y el sistema nervioso, el control de la glucemia y la regulación de la presión sanguínea [2]. También se necesita para producir energía y contribuye a la salud de los huesos y el mantenimiento de la frecuencia cardíaca normal.

El organismo de un adulto sano promedio contiene alrededor de 25 gramos de magnesio [3]; 50-60% de este magnesio se encuentra en los huesos, y gran parte del resto está en los tejidos blandos, especialmente en los músculos. La sangre tiene menos de un 1% del magnesio corporal, y la concentración de magnesio en sangre se controla estrictamente, tiene un rango muy estrecho.

**Cuadro 1. Ingesta diaria promedio de magnesio recomendada (miligramos) [6]**

Edad	Hombre	Mujer	Embarazo	Lactancia
Nacimiento a 6 meses	30	30	-	-
7-12 meses	75	75	-	-
1-3 años	80	80	-	-
4-8 años	130	130	-	-
9-13 años	240	240	-	-
14-18 años	410	360	400	360
19-30 años	400	310	350	310
31-50 años	420	320	360	320
51 años o más	420	320	-	-

Fuentes: Institutos Nacionales de la Salud, Oficina de Suplementos Dietéticos, Magnesio Hoja informativa para profesionales de la salud

Los riñones cumplen una función central en el control del equilibrio del magnesio en el organismo, ajustan la cantidad de magnesio que se excreta por la orina [4]. En adultos sanos sin deficiencia de este nutriente, la cantidad de magnesio que se pierde por la orina se corresponde con la cantidad que se absorbe al ingerir alimentos.

La ingesta diaria de magnesio que se recomienda varía según la etapa de la vida (véase cuadro 1). El magnesio se encuentra en las carnes, los mariscos, muchos alimentos vegetales y algunas bebidas [5]. Fuentes ricas en magnesio incluyen hortalizas de hojas verdes (como la espinaca), legumbres, nueces, semillas, cereales integrales, salvado, gérmenes, cereales para el desayuno y otros alimentos fortificados, y leche.

Los primeros síntomas de deficiencia de magnesio incluyen pérdida del apetito, náuseas, vómitos, fatiga y debilidad. Una disminución más grave de magnesio puede causar entumecimiento, hormigueo, calambres musculares, convulsiones, cambios de la personalidad y frecuencia cardíaca anormal [7].

**Hipomagnesemia farmacogénica**

Un artículo de revisión publicado en *Drug Safety* en septiembre del 2020 identificó numerosos medicamentos de uso frecuente, de venta con receta y de venta libre, que pueden producir niveles bajos de magnesio en sangre (véase Cuadro 2) [8].

**Cuadro 2. Ejemplos de medicamentos orales que pueden causar deficiencia de magnesio**

Nombre genérico	Nombre(s) comercial(es)	Clase de medicamento
bumetanida*	Bumex	Diurético de asa
chlorthalidone	solo genérico	Diurético tiazídico
ciclosporina	Gengraf, Neoral, SandimmuN	Inmunosupresor/medicamento para el trasplante de órganos
dexlansoprazol*	Dexilant	Inhibidor de la bomba de protones
digoxina	Lanoxin	Medicamento para la insuficiencia cardíaca/fibrilación auricular
esomeprazol*	Nexium	Inhibidor de la bomba de protones
furosemida*	Lasix	Diurético de asa
hidroclorotiazida	Microzide	Diurético tiazídico
lansoprazol*	Prevacid	Inhibidor de la bomba de protones
metolazona	Zaroxolyn	Diurético tiazídico
omeprazol*	Prilosec	Inhibidor de la bomba de protones
pantoprazol*	Protonix	Inhibidor de la bomba de protones
rabeprazol*	Aciphex	Inhibidor de la bomba de protones
sevelamer	Renagel, Renvela	Aglutinante de fosfato
tacrolimus	Astagraf XL, Envarsus XR, Prograf	Inmunosupresor/medicamento para el trasplante de órganos
teofilina*	Elixophyllin, Theo-24, Theochron	Medicamento para el asma

†Se excluyeron los productos de combinaciones de nombres comerciales

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

En general, los medicamentos pueden provocar una disminución de los niveles de magnesio de dos maneras. La primera y la más común es aumentando su excreción por los riñones hacia la orina. Los medicamentos que actúan de este modo incluyen los diuréticos de asa y tiazídicos (“píldoras de agua”), como la furosemida (Lasix) y la hidroclorotiazida (Microzide), respectivamente; el medicamento para el asma teofilina (Elixofilina, Teo-24, Teofilina); el aglutinante de fosfato sevelamer (Renagel, Renvela), que se utiliza para tratar los niveles elevados de fosfato en sangre en pacientes que reciben diálisis, y

ciertos medicamentos inmunosupresores y para el trasplante de órganos, como la ciclosporina (Gengraf, Neoral, Sandimmun).

La segunda manera en la que los medicamentos pueden causar una baja concentración de magnesio en sangre es interfiriendo con la absorción de magnesio en el intestino. Estos medicamentos incluyen los inhibidores de la bomba de protones (IBP) que bloquean la producción de ácido en el estómago, como el omeprazol (Prilosec).

La digoxina (Lanoxin), que se utiliza para tratar la insuficiencia cardíaca y disminuir la frecuencia cardíaca en pacientes con fibrilación auricular, produce hipomagnesemia por mecanismos desconocidos.

### Lo que Ud. puede hacer

Si está tomando un medicamento que puede causar una reducción de los niveles de magnesio en sangre, asegúrese de consumir al menos la cantidad diaria de magnesio recomendada en su dieta. Consulte a su médico si presenta alguno de los síntomas de hipomagnesemia mencionados. Es probable que su médico le ordene un análisis de sangre para controlar su nivel de magnesio. Tenga en cuenta que algunos medicamentos que no se mencionan en este artículo pueden causar hipomagnesemia.

### Referencias

1. National Institutes of Health. Office of Dietary Supplements. Magnesium: Fact sheet for health professionals. September 25, 2020. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Magnesium-HealthProfessional/>. Accessed December 5, 2020.
2. National Institutes of Health. Office of Dietary Supplements. Magnesium: Fact sheet for health professionals. September 25, 2020. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Magnesium-HealthProfessional/>. Accessed November 10, 2020.
3. *Ibid.*
4. *Ibid.*
5. *Ibid.*
6. *Ibid.* For the table, see “NIH\_Magnesium Fact Sheet-Health Professional,” PDF page 2, Table 1]
7. *Ibid.* [For this sentence and the rest of the paragraph, see “NIH\_Magnesium Fact Sheet-Health Professional,” PDF page 5, paragraphs under “Magnesium Deficiency.”]
8. Katopodis P, Karteris E, Katopodis KP. Pathophysiology of drug-induced hypomagnesaemia. *Drug Saf.* 2020;43(9):867-880.

### Pregabalina: suicidios [y depresión respiratoria]

*Rev Prescrire* 2019; 39(434):911

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2021; 24(2)

**Tags:** ácido gamma-amino butírico, GABA, antiépilépticos, Lyrica, insuficiencia respiratoria, convulsiones, dolor neuropático, opioides, gabapentina, depresores del sistema nervioso central

- Durante un período aproximado de 30 años se han registrado más de 1.600 casos de suicidio y autolisis atribuidos a pregabalina en las bases de datos francesa y europea de farmacovigilancia.
- Un estudio con 120.664 pacientes expuestos a pregabalina ha demostrado que el riesgo de intento de suicidio o suicidio aumenta en aproximadamente un 30% durante los períodos de tratamiento con pregabalina, en comparación con los períodos sin tratamiento.

El Centro Regional de Farmacovigilancia (CRPV, por sus siglas en francés) de Estrasburgo notificó el caso de un paciente de 44 años con pensamientos suicidas que realizó dos intentos de suicidio dos días después de iniciar el tratamiento con pregabalina, un análogo del ácido gamma-amino butírico (GABA) [1]. Tras esta notificación, el CRPV de Estrasburgo analizó los informes de ideación suicida, intento de suicidio y suicidio atribuidos a pregabalina y registrados en las bases de datos francesa y europea de farmacovigilancia entre 1985 y finales de 2017 [1, 2].

**Unos 1.600 casos en la base de datos europea.** Se registró un total de 1.616 casos con pregabalina como “fármaco sospechoso” o “participante en una interacción” con el efecto adverso de “suicidio o autolisis”. Veinte y tres casos procedían de la base de datos francesa de farmacovigilancia y 1.593 de la base de datos europea. Casi todos estos eventos se consideraron graves. Se notificaron 168 intentos de suicidio (10%) y 125 suicidios descritos como violentos (8%) [1, 2]. En 1.408 casos, pregabalina fue el único fármaco sospechoso. Estos trastornos suicidas aparecieron aproximadamente un mes después del inicio del tratamiento con pregabalina. La retirada del fármaco llevó a la desaparición de los síntomas en aproximadamente el 30% de los casos (461 casos). En 10 casos, reaparecieron trastornos similares tras la reintroducción de pregabalina [1, 2].

La edad media de los pacientes era de unos 50 años. En casi la mitad de los casos, la pregabalina se utilizó para el tratamiento del

dolor neuropático [1, 2]. La dosis promedio fue relativamente baja, unos 200 mg/día, en comparación con la dosis recomendada en la Ficha Técnica europea para Lyrica, que oscila entre 150 mg y 600 mg/día [3]. La depresión, u otro trastorno de salud mental asociado con el riesgo de suicidio, se mencionó como factor de riesgo en el 36% de los pacientes.

**Un estudio sueco de una serie de casos autocontrolados con resultados consistentes.** Un estudio realizado con los datos de un registro sueco de prescripciones analizó 120.664 casos de pacientes que habían recibido al menos dos prescripciones consecutivas de pregabalina y que recibieron seguimiento durante el período 2006-2013. 8.800 pacientes (7,3%) desarrollaron conducta suicida o cometieron suicidio [4].

Este estudio intra-sujeto comparó el fallecimiento por suicidio o la ideación suicida durante los períodos de tratamiento con pregabalina con los períodos sin tratamiento, según los registros de prescripciones. Para la cohorte en su conjunto, el riesgo de conducta suicida o suicidio fue aproximadamente un 30% mayor durante los períodos de exposición a pregabalina (riesgo relativo [RR] estimado de 1,26, con un intervalo de confianza del 95% [IC95] de 1,19 a 1,32) [4].

### En la práctica

La ideación y la conducta suicida son efectos adversos conocidos de los antiépilépticos, incluyendo pregabalina [5-7]. Según la Ficha Técnica europea de Lyrica de 2019, “los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento del riesgo para pregabalina” en comparación con otros antiépilépticos [3]. Es importante informar a los pacientes, e incluso a sus familiares y amigos, del riesgo de pensamientos y acciones suicidas, con el fin de detectar cualquier cambio del estado de ánimo o pensamientos suicidas que puedan surgir.

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

1. Lambert A et al. “Pregabalin and suicidality” *Fundam Clin Pharmacol* 2019; 33 (suppl. 1): 39 (abstract PM2-022).
2. ANSM “Comité technique de pharmacovigilance-Compte-rendu” 16 de octubre de 2018: 15 páginas.

3. EMA “SPC-Lyrica” 21 de mayo de 2019: 33 páginas.
4. Molero Y et al. “Associations between gabapentinoids and suicidal behaviour, unintentional overdoses, injuries, road traffic incidents, and violent crime: population based cohort study in Sweden” *BMJ* 2019; 365: 10 páginas.
5. Prescrire Rédaction “Gabapentine ou prégabaline” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2019.
6. “Epilepsy (Antiepileptics)”. En: “Martindale The Complete Drug Reference” The Pharmaceutical Press, Londres. [www.medicinescomplete.com](http://www.medicinescomplete.com) acceso 10 de septiembre de 2019: 35 páginas.
7. Prescrire Rédaction “Prégabaline: idées suicidaires” *Rev Prescrire* 2010; 30 (325): 824.

**Nota de Salud y Fármacos:** Además la Agencia de Farmacovigilancia del Reino Unido ha alertado sobre el riesgo de depresión respiratoria tras el consumo de pregabalina (Ver Pregabalin (Lyrica): reports of severe respiratory depression <https://www.gov.uk/drug-safety-update/pregabalin-lyrica-reports-of-severe-respiratory-depression>, 18 de febrero de 2021). A continuación resumimos algunos de sus hallazgos.

La pregabalina se ha asociado con informes poco frecuentes de depresión respiratoria grave, incluyendo casos sin la presencia concomitante de medicamentos opioides. Pacientes con función respiratoria comprometida, enfermedad respiratoria o neurológica, insuficiencia renal; aquellos que usan depresores concomitantes del sistema nervioso central (SNC); y las personas mayores de 65 años pueden tener mayor riesgo de experimentar estos eventos y pueden requerir ajustes en la dosis o al régimen de administración.

En adultos, la pregabalina está indicada para el tratamiento del dolor neuropático periférico y central, como terapia adyuvante en casos de convulsiones parciales con o sin generalización secundaria, y para el trastorno de ansiedad generalizada.

El uso de pregabalina con medicamentos opioides u otros medicamentos depresores del sistema nervioso central (SNC) ha sido previamente asociado con informes de insuficiencia respiratoria, coma y muerte. Los estudios muestran que el uso de altas dosis de pregabalina (más de 300 mg al día) junto con opioides se asocia con un mayor riesgo de muerte relacionada con los opioides.

Una revisión europea reciente de datos de seguridad consideró informes de depresión respiratoria grave que se cree que están relacionados con la acción de la pregabalina sola en el SNC. Dados los datos disponibles sobre este riesgo, incluyendo los informes espontáneos, y el mecanismo de acción plausible, la información del producto para los medicamentos disponibles en el

Reino Unido se modificará para incluir nuevas advertencias para la depresión respiratoria.

La revisión identificó una pequeña cantidad de casos de depresión respiratoria en todo el mundo, que no fueron atribuibles a una causa alternativa o afecciones médicas subyacentes. En estos casos, la depresión respiratoria tuvo una relación temporal con el inicio de la pregabalina o el aumento de la dosis. Se observaron otros casos en pacientes con factores de riesgo o antecedentes médicos subyacentes. La mayoría de los casos revisados se notificaron en pacientes de edad avanzada.

Ya existen advertencias similares para la gabapentina (neurotonina), el otro medicamento gabapentinoide disponible en el Reino Unido; consulte la Actualización de seguridad de los medicamentos, octubre de 2017.

Consejos para profesionales sanitarios:

- La pregabalina se ha asociado con notificaciones de depresión respiratoria, en algunos casos sin tratamiento concomitante con opioides.
- Considerar si es necesario hacer ajustes en la dosis o en el régimen de administración en los pacientes con mayor riesgo de depresión respiratoria, esto incluye a las personas:
  - con función respiratoria comprometida, enfermedad respiratoria o neurológica o insuficiencia renal
  - que están tomando otros depresores del SNC (incluyendo los medicamentos que contienen opioides)
  - mayores de 65 años.
- Notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento asociadas con el uso de pregabalina en la tarjeta

Consejos para dar a pacientes y cuidadores:

- Algunos pacientes han experimentado dificultades respiratorias al tomar pregabalina; algunas personas pueden necesitar una dosis más baja para reducir los riesgos de presentar estos problemas;
- comuníquese con su médico si nota dificultad para respirar nueva o aumentada o si experimenta una respiración superficial después de tomar pregabalina; un cambio notable en la respiración puede asociarse a somnolencia;
- lea el prospecto que viene con su medicamento y hable con su médico o farmacéutico si está preocupado por los otros medicamentos recetados que está tomando con pregabalina;
- evite beber alcohol durante el tratamiento con pregabalina.

### **Poliestireno sulfonato: obstrucción intestinal, necrosis y perforación**

*Rev Prescrire* 2020; 40 (435): 19

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2021; 24(2)

**Tags: hipercalcemia, insuficiencia renal grave, sorbitol, problemas gastrointestinales**

- Un estudio de cohortes ha confirmado el riesgo de efectos adversos gastrointestinales graves en pacientes tratados con poliestireno sulfonato. La combinación con sorbitol aumenta el riesgo. Es importante informar a los pacientes de estos efectos adversos y del síntoma más temprano: el dolor abdominal.

Los resultados de un estudio que evaluó los efectos adversos gastrointestinales graves del poliestireno sulfonato sódico se publicaron en 2019. El poliestireno sulfonato sódico es una resina de intercambio catiónico empleada en la hipercalcemia, especialmente en pacientes con insuficiencia renal grave [1].

**Obstrucción intestinal, isquemia, necrosis y perforación.** Este estudio canadiense de cohortes comparó 20.020 pacientes, con una mediana de edad de 78 años, tratados con poliestireno sulfonato sódico con 20.020 pacientes no expuestos a este fármaco. Los investigadores analizaron las hospitalizaciones o visitas al servicio de urgencias por isquemia o trombosis intestinal, úlcera o perforación gastrointestinal y resección o estoma, en los 30 días posteriores a la prescripción de poliestireno sulfonato sódico.

Se produjeron 37 eventos intestinales graves durante este período en pacientes a los que se les había dispensado poliestireno sulfonato sódico (es decir, 23 por cada 1.000 pacientes-año) en comparación con 18 eventos en pacientes no expuestos (es decir, 11 por cada 1.000 pacientes-año), lo que aproximadamente duplicaría el riesgo, con un intervalo de confianza del 95% (IC95%) de 1,1 a 3,4. La diferencia fue particularmente marcada para los casos de isquemia y trombosis intestinal.

Los efectos adversos gastrointestinales graves del poliestireno sulfonato sódico son conocidos y se mencionan en la Ficha Técnica francesa de Kayexalate<sup>o</sup> (marca comercial francesa del poliestireno sulfonato sódico): “estenosis gastrointestinal y obstrucción intestinal (particularmente en caso de patologías coexistentes o dilución inadecuada de la resina), isquemia gastrointestinal, colitis isquémica, úlcera gastrointestinal, necrosis gastrointestinal o incluso perforación intestinal que en ocasiones puede llegar a ser mortal. La mayoría de los casos se han notificado durante el uso concomitante de sorbitol y Kayexalate” [2].

### Suplementos dietéticos basados en cúrcuma: hepatitis colestásica

*Rev Prescrire* 2020; 40(436):111

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2021; 24(2)

**Tags: hepatitis aguda, contaminación metales pesados, curcuminoides.**

En octubre de 2019, el Instituto Nacional de Salud italiano publicó un informe de evaluación de 27 casos de daño hepático atribuidos a un suplemento dietético basado en cúrcuma que ocurrieron en Italia entre noviembre de 2018 y junio de 2019 [1, 2]. La mediana de edad de los pacientes fue de 55 años y la mayoría eran mujeres. Excepto un paciente, todos requirieron hospitalización. En casi todos los casos, el efecto adverso notificado fue hepatitis aguda: en 11 casos se especificó como hepatitis colestásica. La duración de la exposición fue de entre 8 días y 8 meses (mediana de 2 meses). En 7 casos se indicó la ausencia de otro tratamiento. Se identificó una amplia variedad de suplementos dietéticos, basados únicamente en la cúrcuma o en combinación con otros ingredientes. Los análisis de muestras de estos productos no arrojaron ninguna evidencia de contaminación. No se ha determinado la causa exacta de esta serie de casos [1].

La contaminación de los suplementos dietéticos basados en cúrcuma, por ejemplo por plomo, se ha establecido en el pasado en otras series de casos. En marzo de 2009, un suplemento dietético basado en cúrcuma se relacionó con 11 casos de daño hepático en Suecia y 5 en Noruega, algunos de los cuales resultaron mortales [3]. El suplemento dietético contenía nimesulida, un antiinflamatorio no esteroideo que conlleva un

**Combinación con sorbitol: aumento del riesgo gastrointestinal.** La combinación de poliestireno sulfonato sódico con sorbitol en una formulación oral o rectal es un factor de riesgo conocido de lesiones intestinales graves [3, 4].

Una revisión sistemática de casos detallados de efectos adversos gastrointestinales graves atribuidos a poliestireno sulfonato sódico, publicada en 2013, enumeró 58 casos, 41 de los cuales incluían una combinación con sorbitol. El 76% de las lesiones se localizaron en el colon y el 62% fueron necróticas. Un tercio de los pacientes fallecieron como consecuencia de las lesiones gastrointestinales [5].

### En la práctica

Es importante que los pacientes conozcan los efectos adversos gastrointestinales graves del poliestireno sulfonato sódico. De este modo pueden ponerse en contacto con un profesional sanitario sin demora si presentan dolor abdominal y pueda reevaluarse la conveniencia de continuar el tratamiento. Se debe preguntar a los pacientes si están tomando sorbitol, lo cual incrementa el riesgo.

### Referencias

1. Noel JA et al. “Risk of hospitalization for serious adverse gastrointestinal events associated with sodium polystyrene sulfonate use in patients of advanced age” *JAMA* 2019; online: 47 páginas.
2. ANSM “RCP-Kayexalate” 23 de abril de 2019: 5 páginas.
3. ANSM “RCP-Sorbitol Delalande” 22 de junio de 2018 : 4 páginas.
4. ANSM “RCP-Microlax sorbitol citrate et lauril sulfoacetate de sodium” 25 de enero de 2019: 4 páginas.
5. Harel Z et al. “Gastrointestinal adverse events with sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate) use: a systematic review” *Am J Med* 2013; 126 (3): 264-279.

riesgo particular conocido de daño hepático [4].

La cúrcuma se extrae de los rizomas de la *Curcuma longa*, una planta herbácea cultivada en regiones tropicales y subtropicales, principalmente en India. La cúrcuma se utiliza como especia y en la medicina tradicional china e hindú [3].

Algunos preparados en polvo etiquetados como cúrcuma a veces están contaminados con polvo de otras especies de cúrcuma, especialmente de la especie *Curcuma zedoaria*, cuya toxicidad es conocida [3, 4].

Las supuestas acciones beneficiosas de la cúrcuma se atribuyen a la curcumina (un polifenol) y sus derivados, que son de color amarillo, se encuentran de forma natural en el rizoma y se denominan curcuminoides. La curcumina es un colorante alimentario autorizado con el código E100 [3].

Los curcuminoides se extraen del polvo de cúrcuma mediante disolventes orgánicos. El método de extracción afecta al contenido de curcuminoides del producto final. Los disolventes autorizados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la extracción de curcuminoides son acetona, metanol, etanol e isopropanol. La Comisión Europea ha autorizado una lista más amplia de disolventes: acetona, dióxido de carbono, acetato de etilo,

diclorometano, n-butanol, metanol, etanol y hexano. Se ha establecido una concentración residual máxima permitida en el producto final para cada disolvente [3].

### En la práctica

El estado de suplemento dietético da muy pocas garantías sobre la composición del producto y, por tanto, ofrece poca protección al consumidor. La composición de los extractos de cúrcuma varía tanto en calidad como en cantidad, y en ocasiones se produce contaminación. En la práctica, ante un trastorno sin explicación lógica, conviene investigar si se ha podido consumir este tipo de productos, considerar una posible conexión con el trastorno y notificar la información relevante a las autoridades

correspondientes.

### Referencias

1. Italian Regional Pharmacovigilance Centres “Acute cholestatic hepatitis associated with turmeric products” 23 de octubre de 2019. [www.pharmaco-vigilance.eu](http://www.pharmaco-vigilance.eu): 2 páginas.
2. Ministero della salute “Integratori a base di curcuma, aggiornamenti sui prodotti associate a casi di epatite” 12 de junio de 2019. [www.salute.gov.it](http://www.salute.gov.it): 2 páginas.
3. Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment “Review of hepatotoxicity of dietary turmeric supplements” Septiembre 2019. [www.food.gov.uk](http://www.food.gov.uk): 24 páginas.
4. Prescrire Editorial Staff “Nimesulide: good riddance to a dangerous NSAID in France” *Prescrire Int* 2014; 23 (147): 72.

## Tofacitinib. Los resultados iniciales de un ensayo de seguridad revelan un mayor riesgo de padecer problemas graves relacionados con el corazón y cáncer con los medicamentos para la artritis y la colitis ulcerosa Xeljanz y Xeljanz de liberación prolongada

FDA, 10 de febrero de 2021

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/los-resultados-iniciales-de-un-ensayo-de-seguridad-revela-un-mayor-riesgo-de-padecer-problemas>

La FDA alerta al público de que los resultados preliminares de un ensayo clínico de seguridad muestran un incremento del riesgo de padecer problemas graves relacionados con el corazón y cáncer con el medicamento para la artritis y la colitis ulcerosa Xeljanz y Xeljanz de liberación prolongada (tofacitinib) en comparación con otro tipo de medicamentos llamados inhibidores del factor de necrosis tumoral. La FDA exigió el ensayo de seguridad, que también investigó otros riesgos potenciales, como la formación de coágulos en los pulmones y la muerte. Esos resultados finales aún no están disponibles.

Evaluaremos los resultados de los ensayos clínicos que hemos recibido hasta el momento y colaboraremos con el fabricante del medicamento para obtener más información lo antes posible. Comunicaremos nuestras conclusiones y recomendaciones finales cuando hayamos completado nuestra revisión o tengamos más información que compartir.

Los pacientes no deben dejar de tomar tofacitinib sin antes consultar con sus profesionales de la salud, ya que hacerlo puede empeorar su condición. Si tiene alguna duda o inquietud, consulte a sus profesionales de la salud.

Los profesionales de la salud deben tener en cuenta los beneficios y los riesgos del tofacitinib a la hora de decidir si recetan o mantienen a los pacientes con el medicamento. Continúe siguiendo las recomendaciones de la información de prescripción del tofacitinib

(<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=68e3d6b2-7838-4d2d-a417-09d919b43e13&audience=consumer>).

El tofacitinib se aprobó por primera vez en 2012 como tratamiento para los adultos con artritis reumatoide que no respondían bien al medicamento metotrexato. La artritis reumatoide es una enfermedad en la que el cuerpo ataca sus propias articulaciones,

causando dolor, hinchazón y pérdida de funcionalidad. En 2017, aprobamos el tofacitinib para tratar a los pacientes que padecen una segunda enfermedad que provoca dolor e inflamación articular, la artritis psoriásica, y que no respondían bien al metotrexato u otros medicamentos similares. En 2018, aprobamos el medicamento para tratar la colitis ulcerosa, que es una enfermedad crónica e inflamatoria que afecta al colon. El tofacitinib actúa disminuyendo la actividad del sistema inmunológico; un sistema inmunológico hiperactivo contribuye a la artritis reumatoide, la artritis psoriásica y la colitis ulcerosa.

Cuando la FDA aprobó por primera vez el tofacitinib, exigimos que su fabricante, Pfizer, realizara un ensayo clínico de seguridad en pacientes con artritis reumatoide que estuvieran tomando metotrexato para evaluar el riesgo de que se presentaran efectos graves relacionados con el corazón, cáncer e infecciones. Durante el ensayo, se estudió el uso de dos dosis de tofacitinib (5 mg dos veces al día, que es la dosis aprobada para la artritis reumatoide, y una dosis mayor de 10 mg dos veces al día) en comparación con otro tipo de medicamento para la artritis reumatoide llamado inhibidor del factor de necrosis tumoral. Los pacientes del ensayo debían tener una edad mínima de 50 años y presentar al menos un factor de riesgo cardiovascular. En febrero de 2019 y julio de 2019, advertimos que los resultados preliminares de los ensayos mostraban un mayor riesgo de sufrir coágulos sanguíneos y la muerte con la dosis más alta de 10 mg dos veces al día; como resultado, aprobamos la adición de un recuadro de advertencia a la información de prescripción del tofacitinib. El ensayo clínico ya ha finalizado y los resultados iniciales muestran una mayor incidencia de efectos graves relacionados con el corazón y cáncer en los pacientes con artritis reumatoide que fueron tratados con ambas dosis de tofacitinib en comparación con los pacientes tratados con un inhibidor del factor de necrosis tumoral. La FDA está esperando resultados adicionales del ensayo.

## Reacciones adversas a medicamentos en pacientes con COVID-19 en Brasil: análisis de las notificaciones espontáneas del sistema de farmacovigilancia brasileño

Melo, José Romério Rabelo et al,

*Cadernos de Saúde Pública* 2021; 37 (1) e00245820 (En portugués)

<https://www.scielo.org/article/csp/2021.v37n1/e00245820/>

### Resumen

En marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud anunció la nueva pandemia denominada COVID-19, representando un desafío para los profesionales y servicios de salud. Todavía no se identificó un tratamiento eficaz contra esta enfermedad y varios fármacos se utilizan sin evidencias de su eficacia, que, en algunos casos, pueden causar eventos indeseados.

Este es un estudio transversal, con el objetivo de evaluar las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) en pacientes con COVID-19, identificadas desde el 1º de marzo al 15 agosto de 2020 en Brasil, y los factores asociados al surgimiento de reacciones graves. Para comparar las proporciones de las muestras relacionadas con el notificador, paciente, fármacos y eventos adversos, utilizamos los tests no paramétricos chi-cuadrado y exacto de Fisher, y para comparar las medias de los datos con la distribución normal, se utilizó el test t y de Mann-Whitney.

También se realizó un análisis de regresión logística multivariable, estimando las odds ratio (OR) brutas y ajustadas, mediante el software Stata, versión 10.0. Se identificaron 631 RAMs en 402 pacientes.

Los medicamentos más implicados fueron: hidroxiquina (59,5%), azitromicina (9,8%) y la cloroquina (5,2%). Las reacciones se manifestaron prioritariamente en el sistema cardíaco (38,8%), gastrointestinal (14,4%), tejido cutáneo (12,2%) y hepático (8,9%). La cloroquina (OR = 5,4; IC95%: 1,9-15,6) e hidroxiquina (OR = 2,1; IC95%: 1,2-3,6) fueron los únicos medicamentos asociados a RAM grave.

Nuestros resultados apoyan la necesidad de mejores prácticas en farmacovigilancia, que contribuyan a que la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria tome decisiones regulatorias efectivas y seguras para beneficio de los pacientes y toda la sociedad.

### Recursos de interacción farmacológica: atención a las lagunas de información

*Portal del Medicamento*, 11 de febrero de 2021

<https://www.saludcastillayleon.es/portalmedicamento/es/noticias-destacados/destacados/recursos-interaccion-farmacologica-atencion-lagunas-informa>

Las interacciones farmacológicas pueden provocar toxicidad significativa o pérdida del efecto clínico. Los riesgos aumentan con la cantidad de medicamentos que toma el paciente.

Se encuentran disponibles recursos generales (cuatro bases de datos australianas) y especializados sobre interacciones medicamentosas. Se fomenta el acceso a recursos electrónicos actualizados.

Una publicación de Australian Prescriber, Grannell 2020, trata sobre recursos de interacción farmacológica y la posibilidad de la

existencia de lagunas en la información sobre interacciones de nuevos fármacos, sobre todo aquellos con metabolismo complicado y fármacos de uso limitado. Por ello, puede ser necesario utilizar varios recursos para tener información completa.

En el enlace que aparece en el encabezado hay información sobre las diferentes fuentes de información sobre interacciones medicamentosas, en general, por patología, por grupo terapéutico, grupos de edad o etapas de la vida. Se incluyen también los enlaces a las diferentes fuentes.

### Suplementos de calcio y riesgo de enfermedad cardiovascular: un metaanálisis de ensayos clínicos

*(Calcium supplements and risk of cardiovascular disease: A meta-analysis of clinical trials).*

Myung S-K, Kim H-B, Lee Y-J, Choi Y-J, Oh S-W.

*Nutrients* 2021; 13(2):368. <https://doi.org/10.3390/nu13020368>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2021; 24(2)

**Tags:** enfermedad cardiovascular, enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular

### Resumen

**Antecedentes:** revisiones sistemáticas recientes y metaanálisis de ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (ECA doble ciego controlados con placebo) han informado hallazgos controvertidos con respecto a la asociación entre los suplementos de calcio y el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV).

Este metaanálisis tuvo como objetivo investigar la asociación entre ellos.

**Métodos:** en noviembre de 2020 se realizaron búsquedas en PubMed, EMBASE, la Biblioteca Cochrane y las bibliografías de artículos relevantes para identificar ECAs doble ciego controlados con placebo. Se calcularon los riesgos relativos (RR) con intervalos de confianza (IC) del 95% para el riesgo de enfermedades cardiovasculares utilizando un modelo de efectos aleatorios. Los principales resultados fueron enfermedad cardiovascular (ECV), enfermedad coronaria (EC) y enfermedad cerebrovascular.

**Resultados:** En el análisis final se incluyó un total de 13 ECA doble ciego controlados con placebo (14.692 participantes en un grupo de intervención y 14.243 participantes en un grupo de

control). Los suplementos de calcio aumentaron significativamente el riesgo de ECV (RR 1,15; IC del 95%: 1,06-1,25; I2 = 0,0%, n = 14) y cardiopatía coronaria (RR 1,16; IC del 95%: 1,05-1,28; I2 = 0,0%, n = 9) en ECAs doble ciego controlados con placebo, específicamente en mujeres posmenopáusicas sanas. En el metaanálisis de subgrupos, la ingesta dietética de calcio de 700 a 1000 mg por día o la ingesta

suplementaria de calcio de 1000 mg por día aumentó significativamente el riesgo de ECV y EC.

**Conclusiones:** El metaanálisis actual encontró que los suplementos de calcio aumentaron el riesgo de ECV en aproximadamente un 15% en mujeres posmenopáusicas sanas.

## Precauciones

### Información general sobre el medicamento cuestionable andexanet alfa (ANDEXXA)

*(Overview of the questionable drug andexanet [ANDEXXA])*

*Worst Pills Best Pills Newsletter*, febrero de 2021

Traducido por Dolores Rey, publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2021; 24(2)

**Tags:** anticoagulantes, rivoraxabán, apixaban, fibrilación auricular, trastorno de la frecuencia cardíaca, trombosis venosa, embolia pulmonar, Warfarina, Coumadin

En 2018, la FDA aprobó el andexanet alfa (Andexxa, de aquí en adelante andexanet) por una vía acelerada para revertir la hemorragia con riesgo de muerte o descontrolada por el uso de dos anticoagulantes orales nuevos (“diluyentes sanguíneos”): apixaban (Eliquis) y rivaroxabán (Xarelto) [1]. Estos anticoagulantes están aprobados para los siguientes usos principales: prevenir un accidente cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular no valvular (un trastorno de la frecuencia cardíaca), trombosis venosa profunda (coágulos de sangre en venas de gran tamaño, como las de las piernas) y embolia pulmonar (coágulo de sangre en los pulmones) tras una cirugía de reemplazo de cadera o rodilla, y para tratar y reducir el riesgo de recurrencia de la trombosis venosa profunda y de embolia pulmonar en general [2-4].

El Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen designó al andexanet como un medicamento que **No se Debe Utilizar** porque su eficacia y seguridad clínica no se establecieron de manera adecuada. Asimismo, se calificó tanto al apixaban como al rivaroxabán como medicamentos que **No se Deben Utilizar** porque su relación beneficio-riesgo no es mejor que el de la warfarina (Coumadin, Jantoven), el anticoagulante oral estándar y económico que se ha utilizado durante décadas [5,6]. Los efectos anticoagulantes de la warfarina están sólidamente establecidos y se pueden controlar con facilidad haciendo un análisis sanguíneo ampliamente disponible y en caso necesario se pueden revertir rápidamente con una económica inyección de vitamina K.

### Los inciertos beneficios clínicos del andexanet

La FDA aprobó el andexanet en base a los resultados de dos pequeños ensayos clínicos controlados con placebo y en los resultados iniciales de un único ensayo clínico abierto, no comparativo que estaba en curso en ese momento, llamado Annexa-4 [7]. Los ensayos clínicos inscribieron a voluntarios sanos, algunos de los que recibieron apixaban o rivaroxabán durante cuatro días antes de recibir andexanet. El Annexa-4 inscribió a sujetos con sangrados repentinos graves en personas que ya estaban tomando apixaban o rivaroxabán y posteriormente se les administró andexanet durante el ensayo [8]. La variable de eficacia más importante para que la FDA aprobara el andexanet fue la reducción de la actividad anticoagulante porque su fabricante, Bristol-Myers Squibb, sostuvo que la medida de impacto indirecta

o subrogada se correlacionaba con la respuesta clínica, una hipótesis que hizo dudar a los asesores clínicos de la FDA pero que fue aceptada por el director de la FDA que supervisó el proceso de revisión [9]. Los resultados iniciales del andexa-4 no demostraron que el fármaco mejorase la hemostasia (la detención de un sangrado grave) [10].

En 2019, un análisis del Annexa-4 actualizado concluyó que la reducción de la actividad anticoagulante no era un indicador “fuerte” de la respuesta clínica [11], negando la afirmación previa del fabricante del fármaco. Este análisis informaba que según los cálculos, el 82% de los 249 sujetos que habían recibido andexanet y para los que había información utilizable tuvieron una hemostasia buena o excelente a las 12 horas de haber recibido la inyección de andexanet. Debido a que el ensayo no contaba con un grupo de comparación, se desconoce si la hemostasia hubiera sido la misma en pacientes tratados con el tratamiento habitual que administran los centros de emergencia (de aquí en adelante, tratamiento usual).

De hecho, editores de la revista independiente de revisión de medicamentos *Prescrire International* argumentaron que había una gran probabilidad de que aquellos sujetos tratados con andexanet en el Annexa-4 ya hubieran recibido el tratamiento usual [12]. También advirtieron que se desconoce si la eliminación natural de los anticoagulantes orales podría haber contribuido a la mejora de la hemostasia que se observó en el ensayo (12 horas después de haber finalizado la inyección de andexanet), ya que también se tarda 12 horas en eliminar la mitad del apixaban o rivaroxabán del organismo tras tomarlo por vía oral. Asimismo, el análisis actualizado no evaluó la hemostasia en relación con el tiempo entre el último uso de anticoagulantes y la administración de andexanet.

El Annexa-4 parece haber finalizado (con 479 sujetos inscritos) pero sus resultados finales no se habían publicado cuando se publicó este artículo [13]. Sin importar los nuevos resultados, es difícil generalizar los resultados a la población que suele presentar estos problemas porque se excluyó a los pacientes gravemente enfermos que más necesitan un medicamento que revierta el sangrado, incluyendo pacientes comatosos, aquellos con sangrado cerebral grave y aquellos que necesitan intervenciones quirúrgicas importantes en el plazo de 12 horas de haber recibido tratamiento con andexanet. El ensayo también excluyó a pacientes con una esperanza de vida inferior a un mes.

Aunque hay otro ensayo en curso que compara el andexanet con el tratamiento usual en pacientes con hemorragia cerebral, sus resultados no se esperan hasta abril de 2023 [14].

### Los graves riesgos del andexanet y otros problemas

Los asesores clínicos de la FDA también estaban preocupados porque los resultados iniciales de Annexa-4 mostraban que andexanet se relacionaba con acontecimientos adversos graves y con riesgo de muerte: coágulos de sangre en arterias y venas, paros cardíacos, episodios isquémicos (como infarto de miocardio y accidente cerebrovascular isquémico) y la muerte súbita [15]. No obstante, el director del área de la FDA responsable de evaluar el andexanet restó importancia a esta inquietud, con el argumento de que estos riesgos se “alivianan” incluyendo una advertencia de un recuadro negro en su etiqueta (la advertencia más fuerte que puede exigir la FDA) sobre los riesgos que han ido surgiendo desde su aprobación [16-17].

Sin embargo, los resultados actualizados del Annexa-4 han confirmado las inquietudes de los revisores clínicos de la FDA: 54 (el 15%) de los 352 sujetos murieron durante los 30 días después de haber recibido andexanet [18]. Es probable que hubiera habido aún más muertes si se hubiera permitido la participación de pacientes gravemente enfermos en el ensayo.

Además, 63 (el 18%) de los sujetos del Annexa-4 experimentaron al menos un acontecimiento adverso tromboembólico (coágulo de sangre), incluyendo trombosis venosa profunda, infarto de miocardio, embolia pulmonar, accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio) durante los 30 días posteriores a recibir la inyección de andexanet [19]. En una tercera parte de los 63 sujetos, estos acontecimientos adversos ocurrieron durante los tres primeros días después de recibir andexanet. Del mismo modo, información de la práctica clínica de un hospital estadounidense demostró que los acontecimientos tromboembólicos ocurrieron en 17% de los 36 pacientes que recibieron el fármaco [20].

El andexanet tiene un problema de logística importante, se comercializa en viales que contienen un polvo que se tiene que disolver en la solución que lo acompaña, un proceso que puede tomar hasta cinco minutos por envase [21]. En situaciones de emergencia esto es un desafío ya que, por lo general, se necesitan de 9 a 18 frascos para producir una sola dosis del medicamento.

Además de los graves problemas de eficacia y seguridad asociados con el andexanet, muchos hospitales no lo agregaron a sus formularios debido a su enorme costo [22]: desde aproximadamente US\$29.000 hasta US\$48.100 por una única administración, dependiendo de la dosis necesaria [23].

### Lo que Ud. puede hacer

Si tiene un cuadro que le exige tomar un anticoagulante oral, no tome rivaroxabán, apixaban o cualquier otro nuevo anticoagulante oral que pueda requerir el uso de andexanet u otro nuevo antídoto en caso de sangrado. En vez de eso, consulte con su médico la posibilidad de utilizar warfarina.

Nunca deje de tomar un anticoagulante de manera repentina sin antes consultar con su médico, ya que esto puede aumentar su riesgo de coágulos de sangre y de accidente cerebrovascular.

### Referencias

- Food and Drug Administration. Accelerated approval letter for coagulation factor Xa (recombinant), inactivated-zhzo (BL125586/0). May 3, 2018. <https://www.fda.gov/media/113285/download>. Accessed December 4, 2020.
- Food and Drug Administration. Summary basis for regulatory action for ANDEXXA/coagulation factor Xa (recombinant), inactivated-zhzo. May 3, 2018. <https://www.fda.gov/media/113954/download>. Accessed December 4, 2020.
- Bristol-Myers Squibb. Label: apixaban (ELIQUIS). November 2019. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/202155s024lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/202155s024lbl.pdf). Accessed December 4, 2020.
- Janssen Pharmaceuticals, Inc. Label: rivaroxaban (XARELTO). March 2020. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/202439s031.022406s0351lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/202439s031.022406s0351lbl.pdf). Accessed December 4, 2020.
- Is XARELTO really the 'right move' for patients with blood clots or risk for stroke? *Worst Pills, Best Pills News*. April 2016. [https://www.worstpills.org/member/newsletter.cfm?n\\_id=1026](https://www.worstpills.org/member/newsletter.cfm?n_id=1026). Accessed December 4, 2020.
- Do Not Use the new oral blood thinner apixaban (ELIQUIS). *Worst Pills, Best Pills News*. June 2018. [https://www.worstpills.org/member/newsletter.cfm?n\\_id=1202](https://www.worstpills.org/member/newsletter.cfm?n_id=1202). Accessed December 4, 2020.
- Food and Drug Administration. Summary basis for regulatory action for ANDEXXA/coagulation factor Xa (recombinant), inactivated-zhzo. May 3, 2018. <https://www.fda.gov/media/113954/download>. Accessed December 4, 2020.
- Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, et al. Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med*. 2019;380(14):1326-1335.
- Food and Drug Administration. Summary basis for regulatory action for ANDEXXA/coagulation factor Xa (recombinant), inactivated-zhzo. May 3, 2018. <https://www.fda.gov/media/113954/download>. Accessed December 4, 2020.
- Portola Pharmaceuticals, Inc. Label: andexanet alfa (ANDEXXA). September 2020. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=ae7f0c50-ff2d-49e5-8e10-4efa861556e6&type=display#S5>. Accessed December 4, 2020.
- Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, et al. Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med*. 2019;380(14):1326-1335.
- andexanet alfa (ondexxya) to xabans as an antidote. *Prescrire Int*. 2020;29(217):173-176.
- A study in patients with acute major bleeding to evaluate the ability of andexanet alfa to reverse the anticoagulation effect of direct and indirect oral anticoagulants (extension study). Last updated October 8, 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02329327>. Accessed December 4, 2020.
- Food and Drug Administration. Accelerated approval letter for coagulation factor Xa (recombinant), inactivated-zhzo (BL125586/0). May 3, 2018. <https://www.fda.gov/media/113285/download>. Accessed December 4, 2020.
- Food and Drug Administration. Summary basis for regulatory action for ANDEXXA/coagulation factor Xa (recombinant), inactivated-zhzo. May 3, 2018. <https://www.fda.gov/media/113954/download>. Accessed December 4, 2020.
- Ibid*.
- Portola Pharmaceuticals, Inc. Label: andexanet alfa (ANDEXXA). September 2020. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=ae7f0c50-ff2d-49e5-8e10-4efa861556e6&type=display#S5>. Accessed December 4, 2020.
- Ibid*.
- Ibid*.
- Parsels KA, Seabury RW, Darko W, et al. Is it truly “alpha”? Incidence of thrombotic events with andexanet alfa at a single academic medical center. *Ann Emerg Med*. 2020;75(5):675-676

21. Bernard C, Villeneuve E, Genest M, Gosselin S. Real-world utilization of andexanet alfa. *Am J Emerg Med.* 2020;38(4):827.
22. Parsels KA, Seabury RW, Darko W, et al. Is it truly “alpha”? Incidence of thrombotic events with andexanet alfa at a single academic medical center. *Ann Emerg Med.* 2020;75(5):675-676.

23. Mujer MTP, Rai MP, Atti V, et al. An update on the reversal of non-vitamin k antagonist oral anticoagulants. *Adv Hemato.* 2020;7636104(January 27).

### Un nuevo estudio cuestiona la seguridad de la esketamina para tratar la depresión

(New research questions safety of esketamine for depression)

Micah Ingle

Mad in America, 28 de enero de 2021

[https://www.madinamerica.com/2021/01/new-research-questions-safety-esketamine-depression/?mc\\_cid=01a8450431&mc\\_eid=8604156fec](https://www.madinamerica.com/2021/01/new-research-questions-safety-esketamine-depression/?mc_cid=01a8450431&mc_eid=8604156fec)

Traducido por Candela Sznajderman, publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 201; 24(2)

**Tags: reacciones adversas, autolesión, ketamina, Special K, náuseas, vómitos, disociación, depresión, ansiedad, hipertensión, venlafaxina,**

Un análisis de los informes que tiene la FDA de las reacciones adversas a la esketamina demuestra posibles repercusiones negativas como pensamientos suicidas y autolesivos.

Un artículo reciente publicado en la revista *Psychotherapy and Psychosomatics* evalúa los riesgos para la salud que supone la esketamina en aerosol nasal indicada para la depresión resistente al tratamiento. Mediante un análisis de las reacciones adversas notificadas a la FDA, los autores descubrieron varias relacionadas con el consumo de la esketamina en aerosol nasal. Estas incluyen: disociación, sedación, sensación de embriaguez, suicidios consumados y, en especial, pensamientos suicidas y autolesivos.

Según el equipo internacional de investigadores, liderado por la psiquiatra Chiara Gastaldon del Departamento de Neurociencia, Biomedicina y Ciencias del Movimiento de la Universidad de Verona:

“El permiso de comercialización de la esketamina provocó un debate acalorado y muchas preocupaciones, entre ellas el riesgo de consumo indebido y de suicidio, en especial debido a la falta de pruebas contundentes de su eficacia y seguridad. Hoy en día, la evidencia de su seguridad se basa, casi en su totalidad, en programas de desarrollo y ensayos que se presentaron para su aprobación”.

Un análisis conjunto del perfil de seguridad de la esketamina a partir de los datos obtenidos en los ensayos que se presentaron para su aprobación, descubrió que esta era mucho menos aceptable que el placebo y que el riesgo de disociación de este último era 7 veces menor; aproximadamente una cuarta parte de los pacientes tratados con esketamina declara haber experimentado una disociación aguda durante su tratamiento”.

Después de haber sido aprobada para la depresión resistente al tratamiento en 2019, la esketamina, un medicamento psicoactivo vinculado a la droga de fiestas nocturnas llamada ketamina o Special K, se aprobó [1] este año para tratar conductas suicidas. Algunos expertos critican las verdaderas motivaciones de las farmacéuticas con ánimo de lucro [2] para desarrollar la esketamina; otros cuestionan la legitimidad del fármaco que se percibe como una cura milagrosa [3] de la depresión.

Una nueva investigación [4] indica que sufrir una recaída es frecuente y que la esketamina aporta poco comparada con el placebo. Otros estudios indican que es realmente eficaz [5] para la depresión y que los resultados positivos pueden durar al menos un mes.

El actual estudio analiza las reacciones adversas a la esketamina presentadas al Sistema de Informes de Reacciones Adversas de la FDA [FAERS por sus siglas en inglés] entre marzo de 2019 y marzo de 2020.

Se considera que la «información sobre la seguridad posterior a la comercialización» que recopila la FDA es una importante fuente de conocimiento sobre las reacciones adversas vinculadas al fármaco. Los autores analizaron 2274 reacciones adversas vinculadas a la esketamina en 962 pacientes. El 46 % de los pacientes eran mujeres; el 29,6 %, hombres, y el 24,3 % se clasificaron como «sin especificar». También evaluaron otros factores involucrados, como la edad, el peso, la clase de reacción adversa («grave» o «no grave»), la polimedicación con antidepresivos y la prescripción simultánea de otros psicofármacos.

Se utilizó la «desproporcionalidad» para determinar su asociación con la esketamina. La desproporcionalidad evalúa si «el porcentaje de las reacciones adversas de interés es mayor en pacientes expuestos a la esketamina (casos) en comparación con los que no están expuestos (no casos)»; para los «no casos» se utilizaron informes de otros fármacos.

Los profesionales de la salud notificaron el 79 % de las reacciones adversas, mientras que los usuarios notificaron el 20,1 %.

Las reacciones adversas registradas más frecuentes fueron:

- Disociación (9 %)
- Sedación (7 %)
- Náuseas (3 %)
- Vómitos (3 %)
- Depresión (2 %)
- Pensamientos suicidas (2 %)
- Ansiedad (2 %)
- Aumento de la presión arterial (2 %)
- Mareos (2 %)
- Omisión de dosis del medicamento (1 %)
- Sensaciones anormales (1 %)

Se detectaron «señales de seguridad» [6] para varias de estas reacciones adversas. Cuando se compararon los informes de reacciones adversas de la esketamina con los del antidepresivo venlafaxina, también conocido como Effexor XR, sobresalieron los pensamientos suicidas y autolesivos por su alto porcentaje de registro.

Las mujeres eran más propensas a experimentar reacciones adversas graves frente a las no graves, y lo mismo sucedía con aquellos que recibían dosis más altas (84 mg) en comparación con las dosis más bajas (56 mg). Algunos ejemplos de las reacciones adversas graves eran: suicidio consumado, disociación y pensamientos suicidas. En cambio, las reacciones adversas no graves abarcaban: ansiedad, ineficacia del fármaco y náuseas. Las personas que tomaban varios medicamentos diferentes también eran más propensas a experimentar reacciones adversas graves.

Los autores señalaron nuevos puntos clave de su investigación. En primer lugar, los informes de las reacciones adversas vinculadas a la esketamina se duplicaron cada mes en 2020 comparado con 2019. Constatan que el «sesgo de notoriedad» —el hecho de que la esketamina haya sido muy popular y haya habido una gran concientización sobre ella— puede influir, pero los problemas de seguridad existían mucho antes de que se realizara este estudio.

En segundo lugar, los autores descubrieron «reacciones adversas inusuales» que no habían aparecido en los ensayos regulatorios de la esketamina o que habían sido notificados por menos del 5 % de los pacientes. Estos son: pensamientos autolesivos, síntomas de depresión, ataques de pánico, paranoia y manía.

En tercer lugar, detectaron una desproporción significativa para varias de las reacciones adversas, por ejemplo, entre un 26 y 27 % de los pacientes que consumen esketamina declararon haber experimentado disociación.

El cuarto punto clave se relaciona con el elevado registro de pensamientos suicidas o autolesivos como reacción adversa. El riesgo relativo de la inclusión de pensamientos suicidas en los informes de la esketamina fue 24 veces mayor que en los informes de otros fármacos en general, y entre 5 y 9 veces mayor que en los informes de Effexor XR. Sin embargo, esto debería entenderse dentro del contexto de la depresión resistente al tratamiento. Resulta difícil discernir si el fármaco mismo es el causante del aumento del registro de estos pensamientos o si los pacientes que consumían esketamina tuvieron síntomas de depresión más agudos que aquellos que tomaban otros fármacos.

Por último, el consumo indebido es una verdadera posibilidad con la esketamina. Algunas reacciones adversas informaron síntomas de euforia, disociación, sensación de embriaguez y alucinaciones, que los autores comparan con la gabapentina y la ketamina.

Los investigadores observaron que el estudio tenía ciertas limitaciones: por ejemplo, la incapacidad de establecer la causalidad con esta clase de estudio posterior a la comercialización, el tener que confiar en los informes, el sesgo de notoriedad y la falta de un denominador o una línea de base de referencia con respecto a la población general.

Los autores llegan a la siguiente conclusión:

“Este estudio demostró que el perfil de seguridad de la esketamina en la realidad puede ser un poco diferente al descrito en los ensayos regulatorios. Por lo tanto, se necesitarán nuevos datos a partir de la práctica de la medicina para obtener una mejor comprensión del perfil de seguridad de este fármaco y proporcionar un marco con base empírica para poder prescribirlo de manera sensata. Se requiere con urgencia más investigación basada en la realidad, que incluya ensayos clínicos pragmáticos, estudios de observación y metaanálisis con los datos de cada paciente sobre las reacciones adversas inusuales e inesperadas”.

#### Documento fuente

Gastaldon, C., Raschi, E., Kane, J. M., Barbui, C., & Schoretsanitis, G. (January 01, 2021). Post-marketing safety concerns with esketamine: A disproportionality analysis of spontaneous reports submitted to the FDA adverse event reporting system. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 90(1), 41-48. ([Link](#))

#### Referencias

1. Chapin, A. A Ketamine-like spray is approved to treat suicidal behavior. *Mad In America*. (2020, 17 agosto) <https://www.madinamerica.com/2020/08/ketamine-like-spray-approved-treat-suicidal-behavior/>
2. Chapin, A. A Ketamine-like spray is approved to treat suicidal behavior. *The Cut*. (2020, 4 agosto) <https://www.thecut.com/2020/08/a-ketamine-like-spray-is-approved-to-treat-suicidal-behavior.html>
3. Levine, B. Suicide, ketamine, the propaganda model and the New York Times. *Mad In America*. (2019, 13 enero). <https://www.madinamerica.com/2019/01/suicide-ketamine-propaganda-nyt/>
4. Simons, P. New study casts doubt on efficacy of ketamine for depression. *Mad In America*. (2016, 3 octubre). <https://www.madinamerica.com/2016/10/new-study-casts-doubt-efficacy-ketamine-depression/>
5. Mandal, S., Sinha, V. K., & Goyal, N. Efficacy of ketamine therapy in the treatment of depression. *Indian Journal of Psychiatry*, 2019;61(5), 480–485. <https://www.indianjpsychiatry.org/downloadpdf.asp?issn=0019-5545;year=2019;volume=61;issue=5;spage=480;epage=485;aulast=Mandal;type=2>
6. Uppsala Monitoring Centre (UMC). What is a signal? (2020, 16 septiembre) <https://www.who-umc.org/research-scientific-development/signal-detection/what-is-a-signal/>

**Asociación entre los inhibidores de la bomba de protones y el asma en pediatría***(Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Asthma in Children)*

Wang Y, Wintzell V, Ludvigsson JF, Svanström H, Pasternak B.

*JAMA Pediatr.* 2021;175(4):394–403. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.5710<https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2776162>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2021; 24(2)

**Tags:** IBP, omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, eventos adversos**Puntos clave****Pregunta:** ¿El uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) se asocia al riesgo de asma en los niños?**Hallazgos:** Este estudio de cohorte emparejado por puntajes de propensión incluyó a 80.870 pares de niños que eran y no eran nuevos usuarios de IBP. La tasa de incidencia de asma fue de 21,8 por 1.000 personas-año entre los que iniciaron el uso de IBP y de 14,0 por 1.000 personas-años entre los que no lo hicieron; el índice de riesgo aumentó en un 57%.**Significado:** Estos hallazgos sugieren que el asma es uno de los posibles eventos adversos que deben tenerse en cuenta al prescribir IBP a los niños.**Resumen****Importancia.** El uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) en niños ha aumentado sustancialmente en los últimos años, al mismo tiempo ha surgido preocupación por si estos medicamentos pueden aumentar el riesgo de asma. Se desconoce si el uso de IBP en la población pediátrica en general se asocia con un mayor riesgo de asma.**Objetivo.** Investigar la asociación entre el uso de IBP y el riesgo de asma en niños.**Diseño, entorno y participantes.** Este estudio de cohorte a nivel nacional recopiló datos de un registro en Suecia entre el 1 de enero de 2007 y el 31 de diciembre de 2016. Los niños y adolescentes de 17 años o menos fueron emparejados por edad y puntaje de propensión en 80.870 pares, uno de los miembros de cada par había recibido tratamiento con IBP y el otro no. Los datos se analizaron del 1 de febrero al 1 de septiembre de 2020.**Exposiciones.** Inicio del uso de IBP.**Principales resultados y medidas** El análisis principal examinó el riesgo del inicio de asma con una mediana de seguimiento de 3,0 años (rango intercuartílico, 2,1-3,0). Se utilizó la regresión de riesgos proporcionales de Cox para estimar las razones de riesgo (HR).**Resultados** Entre las 80.870 parejas (63,0% de niñas; edad media [DE], 12,9 [4,8] años), los que iniciaron el uso de IBP tuvieron una mayor tasa de incidencia de asma (21,8 eventos por 1.000 personas-año) en comparación con los que no utilizaron IBP (14,0 eventos por 1.000 personas-año), con un HR de 1,57 (IC 95%, 1,49-1,64). El riesgo de asma aumentó significativamente en todos los grupos de edad y fue más alto para bebés y niños pequeños con un HR de 1,83 (IC del 95%, 1,65-2,03) en el grupo de menores de 6 meses y 1,91 (IC del 95%, 1,65-2,22) en el grupo de 6 meses a menos de 2 años ( $p < 0,001$  para la interacción). Los HR de los IBP individuales fueron 1,64 (IC del 95%, 1,50-1,79) para esomeprazol, 1,49 (IC del 95%, 1,25-1,78) para lansoprazol, 1,43 (IC del 95%, 1,35-1,51) para omeprazol y 2,33 (95% CI, 1,30-4,18) para pantoprazol. En los análisis del momento de aparición del asma después de la iniciación con IBP, los HR fueron 1,62 (IC del 95%, 1,42-1,85) durante 0 a 90 días, 1,73 (IC del 95%, 1,52-1,98) durante 91 a 180 días y 1,53 (IC del 95%, 1,45-1,62) durante 181 días hasta el final del seguimiento. La asociación fue consistente a través de todos los análisis de sensibilidad, incluyendo el emparejamiento de puntaje de propensión de alta dimensión (HR, 1,48; IC del 95%, 1,41-1,55).**Conclusiones y relevancia** En este estudio de cohorte, el inicio del uso de IBP en comparación con el no uso se asoció con un mayor riesgo de asma en los niños. Los inhibidores de la bomba de protones solo se deben recetar a los niños cuando estén claramente indicados, sopesando el beneficio potencial contra el daño potencial.**Investigación de suicidios y acontecimientos adversos de tipo psicológico en pacientes tratados con finasterida***(Investigation of Suicidality and Psychological Adverse Events in Patients Treated With Finasteride)*

Nguyen D, Marchese M, Cone EB, et al.

*JAMA Dermatol.* 2021;157(1):35–42. doi:10.1001/jamadermatol.2020.3385<https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/2772818>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2021; 24(2)

**Tags:** hiperplasia de próstata, alopecia, depresión, ansiedad, VigiBase, HPP, dutasterida, minoxidil, clorhidrato de tamsulosina**Puntos clave****Pregunta.** El uso de finasterida ¿se asocia con más informes espontáneos de tendencias suicidas, depresión y / o ansiedad?**Hallazgos.** Este estudio de farmacovigilancia de casos y no casos que incluyó a 3.282 usuarios de finasterida utilizó VigiBase, la base de datos global que contiene informes individuales de seguridad de la Organización Mundial de la Salud, y detectó una

señal desproporcionada de tendencias suicidas, depresión y ansiedad asociada con el uso de finasterida para la alopecia en pacientes menores de 45 años. Ninguna señal de este tipo se asoció con fármacos que tuvieran diferentes mecanismos de acción, pero indicaciones similares; ni con fármacos que utilizaban mecanismos parecidos y tenían perfiles de efectos adversos similares.

**Significado.** Los hallazgos de este estudio sugieren que se debe considerar el riesgo de tendencias suicidas, depresión y ansiedad

al prescribir finasterida a pacientes más jóvenes con alopecia que pueden ser más vulnerables a los efectos adversos del fármaco; esta asociación puede estar sesgada por la estimulación de informes y se debe investigar más a fondo.

## Resumen

**Importancia.** Hay controversia alrededor de los eventos adversos de la finasterida, un fármaco utilizado en el tratamiento de la alopecia y la hiperplasia prostática benigna (HPB). En 2012, comenzaron a surgir informes de hombres que habían usado finasterida e intentaron o completaron el suicidio.

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

**Diseño, entorno y participantes.** Este estudio de farmacovigilancia de casos y no casos utilizó un análisis de desproporcionalidad (diseño de casos y no casos) para detectar señales de las reacciones adversas de interés con el consumo de finasterida que se hubieran informado en VigiBase, la base de datos global de la Organización Mundial de la Salud que contiene informes individuales de seguridad. Para explorar la fuerza de la asociación, se utilizó la razón de probabilidades de notificación (ROR), una medida de asociación indirecta que se utiliza en los análisis de desproporcionalidad. Se hicieron varios análisis de sensibilidad, incluyendo la estratificación por indicación (HPB y alopecia) y por edad ( $\leq 45$  y  $> 45$  años); comparando las señales de finasterida con las de fármacos con diferentes mecanismos que se utilizan para indicaciones similares (minoxidil para la alopecia y clorhidrato de tamsulosina para la HPB); comparando la finasterida con un fármaco con un mecanismo de acción y un perfil de efectos adversos similares (dutasterida); y comparando informes de suicidio antes y después de 2012. Los datos se

obtuvieron en junio de 2019 y se analizaron del 25 de enero al 28 de febrero de 2020.

**Exposiciones.** Uso informado de finasterida.

**Principales resultados y medidas.** Suicidio y eventos adversos de tipo psicológico.

**Resultados.** VigiBase contenía 356 informes de tendencias suicidas y 2.926 informes de eventos adversos de tipo psicológico (un total de 3.282 eventos adversos de interés) en usuarios de finasterida (3.206 hombres [98,9%]; 615 de 868 [70,9%] con datos disponibles tenían de 18 a 44 años). Se identificó una señal de desproporcionalidad significativa para tendencias suicidas (ROR, 1,63; IC del 95%, 1,47-1,81) y eventos adversos de tipo psicológico (ROR, 4,33; IC del 95%, 4,17-4,49) en el grupo tratado con finasterida. En los análisis de sensibilidad, los pacientes más jóvenes (ROR, 3,47; IC del 95%, 2,90-4,15) y aquellos con alopecia (ROR, 2,06; IC del 95%, 1,81-2,34) tenían señales de desproporcionalidad significativas para el aumento en la tendencia al suicidio; tales señales no se detectaron en pacientes mayores con HPB. Los análisis de sensibilidad también mostraron que los informes de estos eventos adversos aumentaron significativamente después de 2012 (ROR, 2,13; IC del 95%, 1,91-2,39).

**Conclusiones y relevancia.** En este estudio de farmacovigilancia de casos y no casos, se asociaron ROR significativas de suicidio y eventos adversos psicológicos con el uso de finasterida en pacientes menores de 45 años que usaron finasterida para la alopecia. Los análisis de sensibilidad sugieren que estas señales desproporcionadas de eventos adversos pueden deberse a informes estimulados y / o pacientes más jóvenes que son más vulnerables a los efectos adversos de la finasterida.

## Relación entre el uso de glucocorticoides y el daño crónico en lupus eritematoso sistémico: una asociación precoz y nociva.

### Estudio exploratorio

Danza A, Narváez J, Graña D et al.

*Revista Uruguaya de Medicina Interna* 2021, 6 (1): 14 – 23

[http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2393-67972021000100014&lang=en](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2393-67972021000100014&lang=en)

La actividad inflamatoria persistente del Lupus Eritematoso Sistémico provoca daño permanente. El daño permanente puede ser atribuido a la enfermedad y/o al tratamiento, en particular los glucocorticoides. El objetivo de este trabajo fue conocer la relación entre el daño crónico y la exposición a glucocorticoides.

**Material y métodos:** Se realizó un muestreo no probabilístico de pacientes con lupus eritematoso sistémico. Se analizaron variables demográficas, niveles de actividad, dosis prednisona iniciales y acumuladas y niveles de daño medidos por “SLICC Damage Index” en diferentes periodos de la enfermedad. El daño fue clasificado en “relacionado” y “no relacionado” con el uso de glucocorticoides.

**Resultados:** Se analizaron 30 pacientes, todos de sexo femenino. La media de seguimiento fueron 155 (DE 127) meses. Al final del seguimiento 13/30 (43,3%) pacientes presentaron daño orgánico.

Los pacientes que presentaron daño orgánico “relacionado” con glucocorticoides al final del seguimiento presentaron dosis de inicio de prednisona significativamente mayores que los que no presentaron daño 53,3 (DE 10,3) mg/día vs. 28,3 (DE 24) mg/día,  $p < 0,05$ . Dosis de inicio mayores a 30 mg/día se relacionaron con el daño al final del seguimiento, independientemente de los niveles de actividad considerados, OR 2,05 (IC 95% 1,5 - 4,0). Las dosis acumuladas de prednisona mayores a 3000 mg en el primer año se asociaron con daño relacionado con glucocorticoides al final del seguimiento ( $p < 0,05$ ).

**Conclusiones:** Existe una acumulación de daño a lo largo del tiempo relacionado con los glucocorticoides. Esta relación es precoz, esto es, las dosis de inicio pueden relacionarse con la acumulación de daño a largo plazo, particularmente considerando los dominios relacionados con glucocorticoides, independientemente del nivel de actividad considerado.

## Asociación de corticosteroides tópicos potentes y muy potentes y el riesgo de osteoporosis y fracturas osteoporóticas importantes (Association of Potent and Very Potent Topical Corticosteroids and the Risk of Osteoporosis and Major Osteoporotic Fractures)

Egeberg A, Schwarz P, Harsløf T, et al.

JAMA Dermatol. 2021;157(3):275–282. doi:10.1001/jamadermatol.2020.4968

<https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/2775153>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2021; 24(2)

**Tags:** osteoporosis, fractura osteoporótica grave, antiinflamatorios, eventos adversos sistémicos, mometasona

### Puntos clave

**Pregunta.** ¿El uso de corticosteroides tópicos causa eventos adversos sistémicos como los observados con el uso de corticosteroides sistémicos?

**Hallazgos.** En un estudio de cohorte con 723.251 usuarios de corticosteroides tópicos potentes o muy potentes, el uso de estos fármacos se asoció con un mayor riesgo de osteoporosis y fractura osteoporótica grave, y hubo una asociación dosis-respuesta para el uso acumulativo.

**Significado.** Según estos hallazgos, es posible que los médicos deban considerar otras opciones terapéuticas para que las personas que requieren un tratamiento antiinflamatorio potente, en grandes superficies corporales, durante períodos prolongados no tengan que usar tantos corticosteroides y así limitar el riesgo de osteoporosis.

### Resumen

**Importancia.** Los corticosteroides sistémicos e inhalados afectan negativamente la remodelación ósea y causan osteoporosis y fractura ósea cuando se administran de forma continua o en dosis altas. Sin embargo, el riesgo de osteoporosis y fractura osteoporótica grave (FOG) después de la aplicación de corticosteroides tópicos (CT) no se ha explorado mucho.

**Objetivo.** Examinar la asociación entre la exposición acumulada a corticosteroides tópicos (CT) potentes y muy potentes y el riesgo de osteoporosis y FOG.

**Diseño, entorno y participantes.** Este estudio de cohorte retrospectivo a nivel nacional incluyó a 723.251 adultos daneses tratados con CT potentes o muy potentes entre el 1 de enero de 2003 y el 31 de diciembre de 2017. Los datos se obtuvieron de registros nacionales daneses. Los datos de prescripción completa se convirtieron en dosis equipotentes a furoato de mometasona (1

mg / g). Los datos se analizaron entre el 1 de junio al 31 de agosto de 2019.

**Exposiciones.** Los pacientes se consideraron expuestos cuando habían surtido prescripciones de cantidades acumulativas que se correspondían al equivalente de al menos 500 g de mometasona, utilizando prescripciones surtidas de 200 a 499 g como grupo de referencia.

**Principales resultados y medidas.** Los resultados primarios fueron un diagnóstico de osteoporosis o fractura osteoporótica grave (FOG). Los cocientes de riesgos (HR) ajustados por edad, sexo, nivel socioeconómico, uso de medicamentos y comorbilidad se calcularon con IC del 95% utilizando modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox.

**Resultados.** En el análisis se incluyeron un total de 723.251 adultos tratados con el equivalente de al menos 200 g de mometasona (52,8% de mujeres; edad media [DE], 52,8 [19,2] años). Se encontraron asociaciones dosis-respuesta entre un mayor uso de ACT potentes o muy potentes y el riesgo de osteoporosis y FOG. Por ejemplo, los HR de FOG fueron 1,01 (95% CI, 0,99-1,03) para la exposición a 500 a 999 g fue 1,05 (95% CI, 1,02-1,08), para la exposición a 1000 a 1999 g, 1,10 (95% CI, 1,07 - 1,13) para una exposición de 2000 a 9999 g y 1,27 (IC del 95%, 1,19-1,35) para una exposición de al menos 10.000 g. Se observó un aumento del 3% en el riesgo relativo de osteoporosis y FOG al duplicarse la dosis acumulada de ACT (HR, 1,03 [IC 95%, 1,02-1,04] para ambos). El riesgo total atribuible a la población fue del 4,3% (IC del 95%, 2,7% -5,8%) de osteoporosis y del 2,7% (IC del 95%, 1,7% -3,8%) de FOG. La exposición más baja necesaria para que un paciente adicional resulte dañado (454 personas-año) se relacionó con la incidencia de FOG, con una exposición de al menos 10.000 g.

**Conclusiones y relevancia.** Estos hallazgos demuestran que el uso de altas cantidades acumulativas de ACT potentes o muy potentes se asoció con un mayor riesgo de osteoporosis y facturas osteoporóticas.

## Otros temas de farmacovigilancia

### La FDA advierte a 10 empresas por vender ilegalmente suplementos dietéticos que afirman tratar la depresión y otros trastornos mentales

FDA, 19 de febrero de 2021

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/la-fda-advierte-10-empresas-por-vender-ilegalmente-suplementos-dieteticos-que-afirman-tratar-la>

Hoy, la FDA envió cartas de advertencia a 10 empresas por vender ilegalmente suplementos dietéticos que afirman curar, tratar, aliviar o prevenir la depresión y otros trastornos de salud mental, en violación de la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos (FD&C Act, por sus siglas en inglés). Las cartas de advertencia fueron enviadas a: [Enlifita](#)

[LLC](#); [Lifted Naturals](#); [Mountain Peak Nutritionals](#); [SANA Group LLC](#); [Wholesome Wellness](#); [Dr. Garber's Natural Solutions](#); [ProHealth Inc.](#); [Blossom Nature LLC](#); [FDC Nutrition Inc.](#); y [Silver Star Brands, Inc.](#)

"Los suplementos dietéticos que afirman curar, tratar, aliviar o prevenir la depresión y otros trastornos mentales son nuevos medicamentos no aprobados que podrían perjudicar a los consumidores que utilizan estos productos en lugar de buscar tratamientos probados de proveedores de atención médica calificados. Esto es especialmente preocupante durante la actual pandemia, cuando los consumidores son aún más susceptibles a la depresión y los problemas de salud mental", dijo Steven Tave, director de la Oficina de Programas de Suplementos Dietéticos en el Centro de Seguridad Alimentaria y Nutrición Aplicada de la FDA. "La agencia está comprometida a tomar medidas para proteger al público de los suplementos dietéticos ilegales".

Según la Ley FD&C, los productos destinados a curar, tratar, aliviar o prevenir enfermedades son medicamentos y están sujetos a los requisitos que se aplican a los medicamentos, aunque estén etiquetados como suplementos dietéticos. A diferencia de los medicamentos aprobados por la FDA, la agencia no ha evaluado si los productos no aprobados que son objeto de las cartas de advertencia enviadas hoy son eficaces para su uso previsto, cuál es la dosis adecuada para cada uno, cómo podrían interactuar con los medicamentos aprobados por la FDA u otras sustancias, o si tienen efectos secundarios peligrosos u otros problemas de seguridad.

En general, los consumidores deben tener cuidado con los productos que se comercializan y venden en línea con

afirmaciones no probadas de que previenen, tratan, alivian o curan enfermedades. La FDA aconseja a los consumidores que hablen con su médico, farmacéutico u otro profesional de la salud antes de decidir comprar o utilizar cualquier suplemento dietético o medicamento. Por ejemplo, algunos suplementos pueden interactuar con medicamentos u otros suplementos. Además, si las afirmaciones parecen demasiado buenas para ser verdad, probablemente lo son.

La FDA ha solicitado a las empresas que respondan en un plazo de 15 días laborables indicando cómo van a abordar estos problemas, o proporcionando su razonamiento e información de apoyo sobre por qué creen que los productos no infringen la ley. Si no se corrigen las infracciones con prontitud, pueden tomarse medidas legales, incluyendo la confiscación de los productos y/o una orden judicial.

La FDA, una dependencia del Departamento de Salud y Servicios Sociales de los Estados Unidos, protege la salud pública asegurando la protección, eficacia y seguridad de los medicamentos tanto veterinarios como para los seres humanos, las vacunas y otros productos biológicos destinados al uso en seres humanos, así como de los dispositivos médicos. La dependencia también es responsable de la protección y seguridad de nuestro suministro nacional de alimentos, los cosméticos, los suplementos dietéticos, los productos que emiten radiación electrónica, así como de la regulación de los productos de Tabaco.