

Boletín Fármacos: *Farmacovigilancia*

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



SALUD
Y FÁRMACOS

Volumen 28, número 2, mayo 2025



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.
Natalia Castrillón, Colombia

Asesores en Farmacología

AlbínChaves, Costa Rica
Rogelio A. Fernández Argüelles, México
Mariano Madurga, España

Corresponsales

Rafaela Sierra, Centro América
Raquel Abrantes, Brasil

Webmaster

People Walking

Equipo de Traductores

Nazarena Galeano, Argentina
Araceli Hurtado, México
Enrique Muñoz Soler, España

Comunicadora

Andrea Carolina Reyes Rojas, Colombia

Editores Asociados

Albín Chaves, Costa Rica
Anahí Dresser, México
José Humberto Duque, Colombia
Carlos Durán, Ecuador
Juan Erviti, España

Jaime Escobar, Colombia
Eduardo Espinoza, El Salvador
Rogelio A. Fernández Argüelles, México
Corina Bontempo Duca de Freitas, Brasil
Duilio Fuentes, Perú
Adriane Fugh-Berman, Estados Unidos
Volnei Garrafa, Brasil
Sergio Gonorazky, Argentina
Alejandro Goyret, Uruguay
Fernando Hellmann, Brasil
Luis Eduardo Hernández Ibarra, México
Óscar Lanza, Bolivia
René Leyva, México
Mariano Madurga, España
Ricardo Martínez, Argentina
Gonzalo Moyano, Argentina
Peter Maybarduk, Estados Unidos
Gabriela Minaya, Perú
Julián Pérez Peña, Cuba
Francisco Rossi, Colombia
Luis Carlos Saíz, España
Bruno Schlemper Junior, Brasil
Jan Helge Solback, Noruega
Juan Carlos Tealdi, Argentina
Federico Tobar, Panamá
Claudia Vacca, Colombia
Susana Vázquez, Perú
Emma Verástegui, México
Claude Verges, Panamá

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

Los materiales que se envíen para publicarse en uno de los números deben ser recibidos con treinta días de anticipación a su publicación. El envío debe hacerse preferiblemente por correo electrónico, a ser posible en Word o en RTF, a Núria Homedes (nhomedes@hotmail.com). 632 Skydale Dr, El Paso Tx 79912. Teléfono: (202) 9999079 ISSN 2833-1281 DOI 10.5281/zenodo.15626934

Novedades sobre la Covid

Estimaciones de sesgos subyacentes en la salud de los receptores de la vacuna SARS-CoV-2: un estudio nacional en adultos previamente infectados Uwe Riedmann, Alena Chalupka, Lukas Richter et al.	1
--	---

Solicitudes y Retiros del Mercado

Ácido obeticólico (Ocaliva): un medicamento para enfermedades hepáticas que la FDA nunca debió aprobar Worst Pills, Best Pills, febrero de 2025.	1
Anabólicos. ANMAT prohíbe cualquier producto medicinal elaborado, importado o distribuido por las firmas "BAX Pharma S.A.", "Pharmaimport SRL – División IDN Pharmatech" y "Farmaco S.A. división Landerlan" Ministerio de Salud de Argentina, Portal de Alertas ANMAT, 27 de febrero de 2025	3
Analgésicos, antineoplásicos, anticonvulsivante, atomoxetina. Farmacéuticas indias inician retiro de productos en EE UU por incumplimiento en especificaciones regulatorias Salud y Fármacos	4
Fenilefrina. La FDA frente a los medicamentos ineficaces: retiro de la fenilefrina Salud y Fármacos	5
Fidanacogene elaparovvec. Pfizer discontinúa su terapia génica para hemofilia B debido a baja demanda Salud y Fármacos	5
Nasogel. FDA retira spray nasal popular debido a riesgo de contaminación microbiana Salud y Fármacos	6
Peróxido de benzoilo. Retiro voluntario de productos para el acné por contaminación de benceno Salud y Fármacos	6
Ranitidina. Suspensión sanitaria de la ranitidina en el Perú Salud y Fármacos	7
Suero Fisiológico. Digemid suspende registro sanitario del suero fisiológico de Medifarma y ordena su retiro del mercado Salud con Lupa, 30 de marzo 2025	7
Terapias avanzadas. Alerta de la EMA sobre los riesgos de medicamentos no autorizados en la Unión Europea Salud y Fármacos	8
Escándalo del mes: la FDA finalmente prohíbe el colorante rojo número 3 en alimentos y medicamentos orales Robert Steinbrook, Director, Public Citizen's Health Research Group	8
HimGo, vROX. Peligros ocultos en el suplemento HimGo, el vROX y otros suplementos falsamente naturales Salud y Fármacos	9

Solicitudes y Cambios al Etiquetado/Ficha Técnica

Resumen de Actualización de Seguridad de Medicamentos, TGA marzo 2025 Salud y Fármacos	10
Acetato de glatiramero. FDA refuerza advertencias sobre riesgo de anafilaxia con Copaxone para Esclerosis Múltiple Salud y Fármacos	11
Antidepresivos. Llamado a revisar el uso de antidepresivos Salud y Fármacos	12
Cefalosporinas. Riesgo de convulsiones por cefalosporinas en pacientes con insuficiencia renal Salud y Fármacos	12

Elevidys. Primer fallecimiento asociado a la terapia génica de Sarepta reaviva preocupaciones sobre seguridad	
Salud y Fármacos	12
Estatinas. Revisión de seguridad de las estatinas	
Salud y Fármacos	13
Ibuprofeno. Daño renal y desequilibrio de electrolitos por uso inadecuado de ibuprofeno	
Salud y Fármacos	13
Isotretinoína: evaluación del riesgo potencial de sacroileítis	
Portal de Medicamentos y Productos Sanitarios de Canadá	14
Montelukast. Actualización de seguridad en el uso de montelukast	
Salud y Fármacos	15
Testosterona. FDA elimina la advertencia sobre riesgo cardiovascular en productos de testosterona, pero introduce nuevas advertencias sobre la presión arterial	
Salud y Fármacos	15
Tofacitinib. Alerta Digemid N° 13-2025: Riesgo de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva en Pacientes Tratados con Tofacitinib	
Salud y Fármacos	16
Trimetazidina: ahora también síndrome DRESS	
Prescrire International 2025; 34 (266): 22	16
Vacunas contra el VRS de Pfizer y GSK sufren otro revés con una nueva advertencia obligatoria de la FDA	
Kevin Dunleavy	17

Reacciones Adversas

Deterioro Cognitivo Inducido por Medicamentos	
Arne Reimers, Per Odin, Hanna Ljung	18
Actualización de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de la AEMPS	
Salud y Fármacos	19
Sanidad alerta sobre el riesgo de ludopatía asociado a 13 medicamentos	
Salud y Fármacos	20
Amoxicilina: síndrome de enterocolitis alérgica	
Prescrire International 2025; 34 (267): 50	20
Antagonistas de andrógenos. Características de las reacciones adversas de tres medicamentos contra el cáncer de próstata, según la base de datos Vigiacces y el análisis bibliométrico	
Jianqing Wang, Jia You, Weixing Huang, Chiting Yuang, Jiangjie Chen et al,	21
Anticonceptivos. Accidente cerebrovascular e infarto de miocardio con la anticoncepción hormonal contemporánea: estudio de cohorte prospectivo a nivel nacional	
Hassan HG, Løkkegaard E, Kragholm K, Granger C, Lykkemark A, Mørch LS, Torp-Pedersen C, et al	21
Anticonceptivos. Riesgo de tromboembolismo venoso y uso de anticoncepción hormonal contemporánea	
Hassan HG, Mørch LS, Løkkegaard E, Kragholm K, Lykkemark A, Torp-Pedersen C, et al.	22
Anticonceptivos. Eventos adversos asociados con el uso de métodos anticonceptivos orales	
Focopublicacoes, 19 de marzo 2025	23
Antidepresivos. Estudios observacionales confirman los resultados de ensayos que indican que los antidepresivos duplican los suicidios	
Peter C. Gøtzsche	24
Los antidepresivos explican el riesgo de diabetes tipo 2 en las personas con trastorno depresivo mayor	
Baranova A, Liu D, Sun W, Xu C, Chen M, Cao H, Zhang F. et al.	27
Uso de antidepresivos y deterioro cognitivo en pacientes con demencia: un estudio de cohorte nacional	
Minjia Mo, Tamar Abzhandadze, Minh Tuan Hoang, Simona Sacuiu et al.	27

Antipsicóticos. Trayectoria de los eventos adversos sedativos de los antipsicóticos: un meta-análisis de los datos de cada participante en ensayos clínicos aleatorizados, controlados con placebo, en la fase aguda de la esquizofrenia	
Nobuyuki Nomura, Spyridon Sifas, Johannes Schneider-Thoma, Lasse Brandt, Jinyoung Park, Orestis	28
Aripiprazol: ludopatía	
Prescrire International 2025; 34 (267): 51	29
Fidaxomicina. Reacciones adversas asociadas a la fidaxomicina	
Salud y Fármacos	29
Riesgos de toxicidad grave por fluoropirimidinas en pacientes con deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa	
Salud y Fármacos	30
Fluoroquinolonas. Antibióticos que se deberían reservar como última opción	
Salud y Fármacos	30
Fluoroquinolonas. Alto riesgo de eventos adversos potencialmente mortales por fluoroquinolonas en adultos jóvenes: un amplio estudio alemán de cohortes de base poblacional	
Wicherski, J., Peltner, J., Becker, C. et al.	31
Fluoroquinolonas. Análisis comparativo de las reacciones adversas a medicamentos asociadas con fluoroquinolonas y otros antibióticos: un estudio retrospectivo de farmacovigilancia	
Alshareef H, Alenzi KA, Albalawi BR, Alanazi RM, Albalawi NS, Alasoufi WS et al.	32
Inhibidores de la bomba de protones: hipomagnesemia con convulsiones	
Prescrire International 2025; 34 (268): 79	32
Inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI). Análisis de farmacovigilancia de los efectos adversos reproductivos relacionados con los ICI, según el sistema de notificación de eventos adversos de la FDA	
Köylü B, Esen BH, Bektaş ŞN, Özbek L, Turan V, Urman B, Öktem Ö, Selçukbiricik F.	33
Inhibidores del VEGF intravítreos: efectos adversos cardiovasculares y renales	
Prescrire International 2025; 34 (267): 48	33
Laxantes. Evaluación de seguridad post-comercialización de medicamentos para tratar el estreñimiento: un estudio de farmacovigilancia basado en FAERS	
Zhang W, Wang H, Yang S, Pang X, Hu W, Zhang G, Xin X.	34
Macrólidos: pérdida de la audición, acúfenos	
Prescrire International 2025; 34 (266): 22	35
Metformina: deficiencia de vitamina B12	
Prescrire International 2025; 34 (267): 50	35
Neurolépticos en pacientes con demencia: efectos adversos graves	
Prescrire International 2025; 34 (266): 21	36
Opioides aumentan el riesgo de caídas graves, incluso mortales	
Prescrire International 2025; 34 (268): 78	37
Niños expuestos a progestágenos en el útero: ¿más cánceres?	
Prescrire International 2025; 34 (268): 74-75	37
Pentosano polisulfato. Asociación entre el pentosano polisulfato y la maculopatía: hallazgos de un estudio nacional basado en la población en Corea	
Kim MS, Choi YJ, Ji E, Song SH, Joo K, Park SJ, Woo SJ.	39
Vacuna materna basada en la proteína F de prefusión del VRS: parto prematuro y otros resultados	
Ilse Dieussaert, Joon Hyung Kim, Sabine LuikClaudia Seidl, Wenji Pu, Jens-Ulrich Stegmann, et al.	40

Interacciones

Etinilestradiol + clormadinona: tromboembolismo venoso	
Prescrire International 2025; 34 (267): 49	40
Inhibidores de puntos de control inmunitarios (ICI). Miocarditis asociada a ICI reportada al sistema de notificación de eventos adversos de la FDA: tendencias en farmacovigilancia y resultados	
David J. Reeves, Kevin Leffers y Vijay U. Rao	41

Inhibidores de proteasa. Avances en la gestión de interacciones medicamentosas en el tratamiento del VIH	
Salud y Fármacos	42
Polifarmacia en adultos mayores y riesgo de múltiples interacciones medicamentosas	
Salud y Fármacos	42

Precauciones

Análisis exploratorio de desproporcionalidad de la neumonía eosinofílica potencialmente inducida por fármacos utilizando el sistema de notificación de eventos adversos de la FDA, EE UU	
Ashwin Kamath	43
Sangrado en Anticoagulación para la fibrilación auricular	
Salud y Fármacos	43
Aripiprazol. El antidepresivo aripiprazol induce efectos adversos en el desarrollo neural durante la génesis de organoides corticales	
Youngin Jeong, Suil Son, Jiyun Park, C-Yoon Kim, Jin Kim.	44
Cannabis. Impacto en la función cerebral del consumo reciente y a lo largo de la vida de cannabis	
Joshua L. Gowin, Jarrod M. Ellingson, Hollis C. Karoly, Peter Manza, et al.	44
Ceftriaxona. EE UU investiga riesgos graves por ceftriaxona	
Salud y Fármacos	45
Corticoides Inhalados. Impacto a largo plazo del uso de corticosteroides inhalados en la salud de pacientes con EPOC	
Salud y Fármacos	46
Edaravona. Eventos adversos relacionados con edaravona: un análisis de la base de datos FAERS.	
Qi Shang, Jie Zhou, Junchang Ye & Maohua Chen	46
Semaglutida. Riesgo de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica en pacientes tratados con semaglutida: estudio de cohorte	
Hathaway, JT; Shah, M; Hathaway, DB; Zekavat, S; Krasniqi, D, et al.	47
Mapeo de la eficacia y los riesgos de los agonistas del receptor GLP-1	
Yan Xie, Taeyoung Choi & Ziyad Al-Aly	48
Narcolepsia. Evaluación de pitolisant, oxibato de sodio, solriamfetol y modafinilo para el tratamiento de la narcolepsia: un análisis retrospectivo de la base de datos FAERS.	
Zhou X, Chen J, Xu B, Chen L.	48
Vitamina D: La suplementación rutinaria con vitamina D es innecesaria para prevenir enfermedades en adultos sanos	
Worst Pills, Best Pills, marzo de 2025	49
Los CDC investigan hospitalizaciones tras la vacuna de chikungunya	
Salud y Fármacos	51
Xanomelina-Trospio (Cobenfy): Un fármaco contra la esquizofrenia con un mecanismo de acción novedoso	
Worst Pills, Best Pills, marzo de 2025	51

Otros Temas de Farmacovigilancia

Carga mundial de daños prevenibles relacionados con los medicamentos en la atención de salud: una revisión sistemática	
WHO, marzo 2024	53
Calidad de vida relacionada con la salud según la escala Cervantes de 31 ítems en supervivientes de cáncer de mama sometidas a terapia endocrina adyuvante	
Custódio IDD, Nunes FSM, Lima MTM, Carvalho KP, Machado AM, Lajolo PP, Paiva CE, Maia YCP.	54
Riesgos para la salud pública de la aprobación de medicamentos para el tratamiento de la obesidad infantil en Brasil	
Márcia Regina Vítolo, Paola Seffrin Baratto y Sophie Deram	54

EE UU. Manejo seguro de medicamentos en entornos de atención médica: lo nuevo en la Lista NIOSH 2024	
Salud y Fármacos	57
Exposiciones a tianeptina reportadas en centros de control de intoxicaciones de EE UU, 2015–2023	
Mustafa Quadir, Natalie I. Rine, Jaahnavi Badeti, Hannah L. Hays, Nichole L. Michaels et al.	58
EE UU. FDA responde al estudio sobre contaminación de ADN en vacunas de ARNm	
Salud y Fármacos	58
Europa. Nuevos datos después del permiso de comercialización: Consulta de la Comisión Europea (continuación)	
Prescrire International 2024; 33 (265): 307	59
Honduras. Creación del Centro Nacional de Farmacovigilancia en Honduras	
Salud y Fármacos	59
Reino Unido. Revolución genética en la medicina	
Salud y Fármacos	60
Reino Unido. Biobanco de Tarjetas Amarillas: llamado para contribuir a estudiar los vínculos genéticos con los efectos secundarios	
MHRA. Drug Safety Update 2024; 18 (1)	60
Llamado a la Reforma: Políticos Británicos Exigen Cambios Sustanciales en la MHRA	
Salud y Fármacos	61
Epidemiología de las reacciones adversas graves a medicamentos antiinfecciosos, utilizando la base de datos nacional de Tailandia	
Sopit Sittiphan, Apiradee Lim, Haris Khurram, Nurin Dureh, Kwankamon Dittakan	62
Vigilancia de la seguridad de medicamentos de la base de datos FAERS de pacientes con carcinoma hepatocelular que recibieron pembrolizumab solo y más lenvatinib	
Huaxiang Wang, Junjun Li, Xiuling Zhu, Gobernante Wang, Yunyan Wan	63

Novedades sobre la Covid

Estimaciones de sesgos subyacentes en la salud de los receptores de la vacuna SARS-CoV-2: un estudio nacional en adultos previamente infectados

(Estimates of underlying health biases in SARS-CoV-2 vaccination recipients: a nationwide study in previously-infected adults)

Uwe Riedmann, Alena Chalupka, Lukas Richter, Dirk Werber, Martin Sprenger, Peter Willeit, Marc Rijksen, Julia Lodron

medRxiv 2025.02.19.25322515; doi: <https://doi.org/10.1101/2025.02.19.25322515>

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2025.02.19.25322515v2> (libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (2)

Tags: sesgos de salud en personas vacunadas contra la covid, efectividad de las vacunas covid-19, estudios observacionales de vacunas covid, Austria estudio vacunas SARS-CoV-2, efecto del vacunado sano en efectividad de vacunas covid

Resumen

Antecedentes: Los estudios observacionales pueden sobrestimar o subestimar la efectividad de las vacunas contra la covid, dependiendo de si se vacuna más a las personas más saludables (es decir, efecto del vacunado sano) o a las personas más enfermas.

Para evaluar este tema, comparamos la mortalidad por causas no relacionadas con covid-19, por todas las causas, por cáncer y por covid-19 entre las personas vacunadas frente a las no vacunadas.

Métodos: Este es un estudio observacional retrospectivo a nivel nacional que incluye a toda la población adulta de Austria que había tenido una infección documentada por covid, con seguimiento de 2021 a 2023. Se utilizaron análisis de regresión de Cox para calcular las razones de riesgo (HR) según el número de vacunaciones contra covid que habían recibido. También se realizaron análisis pareados, donde para cada día se emparejaron individuos recién vacunados con individuos no vacunados según edad, sexo y residencia en asilo de ancianos.

Resultados: En total, 4,324,485 individuos (edad mediana [RIC]: 46 [33–59] años; 52,56 % mujeres) eran elegibles; ocurrieron 2,23 muertes no relacionadas con covid-19 por cada 100,000 días-persona. Las diferencias entre grupos en el riesgo de mortalidad no relacionada con covid-19 fueron más marcadas en los primeros períodos (por ejemplo, en el cuarto trimestre de 2021, las razones de riesgo ajustadas [HR e IC 95 %] en vacunados frente a no vacunados fueron 0,69 [0,59–0,81], 0,65 [0,58–0,74] y 0,56 [0,48–0,66] para 1, 2 y 3 dosis de vacunación, respectivamente) y posteriormente disminuyeron.

Los análisis pareados durante las dos primeras semanas posteriores a la vacunación mostraron HR por debajo de 0,5 para los vacunados frente a no vacunados, independientemente del número de dosis. Se observaron hallazgos similares para las muertes no relacionadas con covid-19, por todas las causas y por cáncer. En general, las muertes por covid-19 se redujeron significativamente en los individuos vacunados.

Conclusiones: El efecto del vacunado sano para las vacunas contra la covid fue fuerte poco después de la vacunación y disminuyó con el tiempo. El Efecto del Vacunado Sano debe tenerse en cuenta al estimar la efectividad de las vacunas.

Solicitudes y Retiros del Mercado

Ácido obeticólico (Ocaliva): un medicamento para enfermedades hepáticas que la FDA nunca debió aprobar

(Obeticholic Acid [OCALIVA]: A Liver Disease Drug the FDA Never Should Have Approved)

Worst Pills, Best Pills, febrero de 2025.

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (2)

Tags: seguridad y efectividad de ácido obeticólico, Ocaliva, interacciones farmacológicas de ácido obeticólico, reductor de síntesis de ácidos biliares, Ocaliva para la colangitis biliar primaria, ácido obeticólico para la colangitis biliar primaria, trasplante de hígado, cirrosis hepática

En mayo de 2016, la FDA concedió la aprobación acelerada al ácido obeticólico (Ocaliva) —un fármaco oral que reduce la síntesis de ácidos biliares— como tratamiento de segunda línea para adultos que padecen una enfermedad hepática conocida como colangitis biliar primaria [1].

En septiembre de 2024, más de ocho años después, un comité asesor de la FDA votó casi por unanimidad que la evidencia disponible tras su comercialización no respalda que el ácido obeticólico aporte beneficios en la clínica. El comité también se mostró preocupado por los problemas significativos de seguridad asociados a este costoso fármaco (con un precio aproximado de US\$85.000 al año) [2].

La colangitis biliar primaria (antes denominada cirrosis biliar primaria) es una enfermedad autoinmune crónica poco frecuente que se caracteriza por la destrucción gradual de los pequeños conductos biliares [3], los cuales transportan la bilis (un líquido amarillo verdoso que ayuda a digerir las grasas) desde el hígado hasta los intestinos. Las lesiones en los conductos biliares provocan la acumulación de bilis en el hígado, lo que causa inflamación y cicatrización. La cicatrización progresiva puede resultar en cirrosis e insuficiencia hepática.

Al menos el 90% de los pacientes con colangitis biliar primaria son mujeres, y la mayoría se diagnostican entre los 30 y los 60 años. Cuando se diagnostica por primera vez, hasta el 60% de los pacientes afectados no presenta ningún síntoma. La fatiga y el picor (prurito) son los síntomas más frecuentes.

El fármaco de primera línea para el tratamiento de la colangitis

biliar primaria es el ácido ursodesoxicólico, comúnmente conocido como *ursodiol* (Actigall, Urso 250, Urso Forte y genéricos), que suele ser bien tolerado [4].

Antecedentes regulatorios del ácido obetecólico

La FDA aprobó el *ácido obetecólico* por la vía acelerada, basándose en un pequeño ensayo clínico aleatorizado en el que participaron 216 sujetos (143 de los cuales recibieron al menos una dosis del fármaco; los restantes recibieron un placebo) [5]. El criterio de valoración principal de este ensayo fue un marcador de laboratorio compuesto por los niveles sanguíneos de fosfatasa alcalina y bilirrubina total, un criterio de valoración indirecto que se consideró "que tenía una probabilidad razonable" de predecir el beneficio clínico.

Tras 12 meses de seguimiento, alrededor del 47% de los sujetos tratados con *ácido obetecólico* alcanzaron una respuesta favorable en el criterio de valoración indirecto, en comparación con el 10% de los sujetos que recibieron placebo. Los efectos adversos más frecuentes relacionados con el *ácido obetecólico* fueron la toxicidad hepática y el empeoramiento del prurito (incluido el prurito grave que requirió el uso de productos antipruriginosos), la reducción de la dosis o de la frecuencia de administración del fármaco, y los períodos de descanso o la interrupción del fármaco.

Aunque el 92% de los participantes en el ensayo padecían cirrosis biliar primaria en fase inicial, la FDA aprobó el fármaco para todos los pacientes con la enfermedad, independientemente de su gravedad.

En febrero de 2018, la FDA agregó una advertencia de caja negra (la advertencia más prominente que la agencia puede requerir) al etiquetado/ficha técnica del *ácido obetecólico* para resaltar que al administrar dosis más altas que las recomendadas a pacientes con colangitis biliar primaria de moderada a grave, aumenta el riesgo de muerte y lesión hepática grave [6]. La FDA adoptó esta medida tras recibir informes espontáneos de efectos adversos relacionados con el medicamento.

Posteriormente, la FDA recibió más informes de lesiones hepáticas graves que provocaron descompensación o insuficiencia hepática debido al uso de dosis de *ácido obetecólico* en pacientes con cirrosis avanzada (incluso cuando las dosis eran adecuadas). Esto condujo a que, en 2021, la agencia restringiera el uso del *ácido obetecólico* únicamente a los adultos con colangitis biliar primaria sin cirrosis hepática avanzada o con cirrosis compensada (leve) pero sin hipertensión portal (menos del 50% de las personas inicialmente candidatas a recibir el fármaco, en lo sucesivo denominada "población actualmente indicada") [7].

Evidencias posteriores a la comercialización

En septiembre de 2024, la FDA convocó una reunión del comité asesor para discutir si la evidencia que ha ido surgiendo después de su comercialización mostraba que el *ácido obetecólico* aporta beneficios clínicos para la población en la que está actualmente indicado, que es más reducida [8].

El comité revisó la evidencia de dos estudios: un ensayo clínico post comercialización, que la FDA solicitó, y un estudio

observacional (no intervencional) que Intercept Pharmaceuticals (el fabricante del fármaco) llevó a cabo de manera voluntaria.

En el ensayo clínico posterior a la comercialización participaron 334 sujetos aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir *ácido obetecólico* o placebo [9]. El ensayo no demostró que el fármaco aportara beneficio clínico, según el criterio de valoración clínico primario (una combinación de trasplante de hígado, muerte y descompensación hepática), ni en todos los sujetos, ni en el subconjunto de 149 sujetos que cumplían los criterios de la población para la que estaba actualmente indicado.

En este último grupo, 11 sujetos que recibieron *ácido obetecólico* murieron o se tuvieron que someter a un trasplante de hígado, en comparación con solo dos sujetos del grupo placebo. Este hallazgo indica que los sujetos que recibieron *ácido obetecólico* tenían menos probabilidades de sobrevivir sin un trasplante de hígado que los que recibieron placebo.

Además, seis de los ocho sujetos que recibieron *ácido obetecólico* y se tuvieron que someter a un trasplante de hígado no padecían cirrosis hepática antes del ensayo y no se esperaba que necesitaran un trasplante durante el mismo. Estos resultados llevaron a los científicos de la FDA a concluir que el *ácido obetecólico* conlleva una toxicidad hepática similar a la causada por la progresión de la colangitis biliar primaria.

El estudio observacional combinó datos retrospectivos de facturas presentadas a los seguros médicos y otras fuentes, para comparar los resultados clínicos durante el tratamiento con *ácido obetecólico*, con los resultados en pacientes que no recibieron tratamiento. La FDA determinó que el análisis de este estudio era defectuoso por varias razones, entre ellas el uso de métodos cuestionables para vincular los datos de las facturas con fuentes de datos externas y la dependencia de códigos de diagnóstico para la colangitis biliar primaria, sin confirmar que los pacientes tuvieran la enfermedad.

Aunque el criterio de valoración del estudio incluía dos resultados objetivos (muerte y trasplante de hígado), también incluyó la descompensación hepática, que se puede codificar erróneamente. De hecho, la FDA hizo un análisis por separado del estudio observacional que excluía la descompensación hepática del criterio de valoración primario, y encontró que el *ácido obetecólico* no aportó ningún beneficio clínico a los pacientes que lo recibieron, en comparación con pacientes similares que no lo recibieron.

Por lo tanto, el comité asesor de la FDA votó 13-1 que la evidencia disponible no confirma que el *ácido obetecólico* aporte beneficios en los resultados clínicos de la población indicada [10]. Del mismo modo, el comité votó 10-1 (con tres abstenciones), que el *ácido obetecólico* tiene una relación beneficio-riesgo desfavorable.

En noviembre de 2024, Intercept Pharmaceuticals anunció que la FDA había denegado la aprobación regular del *ácido obetecólico*, para el tratamiento de la colangitis biliar primaria [11]. El 12 de diciembre de 2024, la agencia emitió un comunicado de seguridad del fármaco para alertar a médicos y pacientes sobre el riesgo de lesión hepática, que podría desembocar en un trasplante de hígado, en pacientes para los que estaba indicado el fármaco

[12]. La FDA también instó a los médicos a monitorear con frecuencia las pruebas de hígado en pacientes tratados con *ácido obetecólico*.

A finales de diciembre de 2024, la FDA seguía manteniendo el *ácido obetecólico* en el mercado estadounidense al conservar su estatus de aprobación acelerada. Dado que la FDA nunca debió aprobar el *ácido obetecólico* con base en datos de laboratorio, el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen insta a la agencia a anular inmediatamente su aprobación acelerada para el *ácido obetecólico*, como lo hizo la Agencia Europea de Medicamentos en junio de 2024 [13].

¿Qué hacer?

Si padece colangitis biliar primaria, absténgase de beber alcohol; manténgase al día con las vacunas contra los virus de la hepatitis A y B, según proceda; y comente las opciones de tratamiento con su médico [14]. Si necesita tratamiento con medicamentos, considere tomar *ursodiol* y no tome *ácido obetecólico*. Esté alerta a los síntomas de toxicidad hepática y póngase en contacto con su médico inmediatamente si experimenta ciertos síntomas, incluyendo:

- hinchazón abdominal;
- heces sanguinolentas o negras;
- tos o vómitos con sangre;
- cambios en el estado mental, como confusión, dificultad para hablar, cambios de humor, cambios de personalidad o aumento de la somnolencia o dificultad para despertarse; y
- ojos o piel amarillentos [15].

Referencias

1. Intercept Pharmaceuticals. Label: obeticholic acid (OCALIVA). February 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/07999s008lbl.pdf. Accessed November 26, 2024.
2. Wehrwein P. ICER gives NASH drug resmetirom high marks, formulary watch (USA). *Formul Watch*. February 20, 2023.
3. Poupon R. Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of primary biliary cholangitis (primary biliary cirrhosis). Updated October 2024. *UpToDate*.
4. Poupon R. Overview of the treatment of primary biliary cholangitis (primary biliary cirrhosis). Updated October 2024. *UpToDate*.
5. Food and Drug Administration. FDA briefing document for the Gastrointestinal Drugs Advisory Committee (GIDAC) meeting regarding obeticholic acid (NDA# 207999). September 13, 2024. <https://www.fda.gov/media/181747/download>. Accessed November 26, 2024.
6. Food and Drug Administration. FDA adds boxed warning to highlight correct dosing of Ocaliva (obeticholic acid) for patients with a rare chronic liver disease. February 1, 2018. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-adds-boxed-warning-highlight-correct-dosing-ocaliva-obeticholic-acid-patients-rare-chronic-liver>. Accessed November 26, 2024.
7. Food and Drug Administration. Due to risk of serious liver injury, FDA restricts use of Ocaliva (obeticholic acid) in primary biliary cholangitis (PBC) patients with advanced cirrhosis Adding and updating warnings. May 26, 2021. <https://www.fda.gov/media/149516/download?attachment>. Accessed November 26, 2024.
8. Food and Drug Administration. Final summary minutes of the Gastrointestinal Drugs Advisory Committee meeting regarding obeticholic acid (NDA# 207999). October 10, 2024. <https://www.fda.gov/media/182630/download>. Accessed November 26, 2024.
9. Food and Drug Administration. FDA briefing document for the Gastrointestinal Drugs Advisory Committee (GIDAC) meeting regarding obeticholic acid (NDA# 207999). September 13, 2024. <https://www.fda.gov/media/181747/download>. Accessed November 26, 2024.
10. Food and Drug Administration. Final summary minutes of the Gastrointestinal Drugs Advisory Committee meeting regarding obeticholic acid (NDA# 207999). October 10, 2024. <https://www.fda.gov/media/182630/download>. Accessed November 26, 2024.
11. Intercept Pharmaceuticals. Press release. Intercept receives complete response letter from FDA addressing Ocaliva supplemental new drug application (sNDA). November 12, 2024. <https://www.interceptpharma.com/about-us/news/?id=2979130>. Accessed November 26, 2024.
12. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication. Serious liver injury being observed in patients without cirrhosis taking Ocaliva (obeticholic acid) to treat primary biliary cholangitis. December 12, 2024. <https://www.fda.gov/media/184316/download?attachment>. Accessed December 29, 2024.
13. European Medicines Agency. EMA recommends revoking conditional marketing authorisation for Ocaliva. June 28, 2024. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-revoking-conditional-marketing-authorisation-ocaliva>. Accessed November 26, 2024.
14. Poupon R. Overview of the treatment of primary biliary cholangitis (primary biliary cirrhosis). Updated October 2024. *UpToDate*.
15. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication. Serious liver injury being observed in patients without cirrhosis taking Ocaliva (obeticholic acid) to treat primary biliary cholangitis. December 12, 2024. <https://www.fda.gov/media/184316/download?attachment>. Accessed December 29, 2024.

Anabólicos. ANMAT prohíbe cualquier producto medicinal elaborado, importado o distribuido por las firmas "BAX Pharma S.A.", "Pharmaimport SRL – División IDN Pharmatech" y "Farmaco S.A. división Landerlan"

Ministerio de Salud de Argentina, Portal de Alertas ANMAT, 27 de febrero de 2025

<https://www.argentina.gob.ar/noticias/anmat-prohíbe-cualquier-producto-medicinal-elaborado-importado-o-distribuido-por-las-firmas>

Tags: retiro de anabólicos en Argentina por graves riesgos para la salud, seguridad de mesterolona, seguridad calidad y eficacia de oxandrolona, seguridad de boldenona, prohibición de comercialización de medicamentos anabólicos en Argentina

La medida fue tomada al detectarse que no consta registro de habilitación de dichas firmas ante esta Administración Nacional en el rubro de medicamentos al día de la fecha, como así

tampoco se encuentran registrados productos elaborados o importados por las firmas mencionadas.

La ANMAT informa que se ha prohibido el uso, distribución y comercialización en todo el territorio nacional de cualquier producto medicinal elaborado, importado o distribuido por las firmas "BAX Pharma S.A.", "Pharmaimport SRL – División IDN Pharmatech" y "Farmaco S.A. división Landerlan".

Las actuaciones se iniciaron luego de que el Departamento de Control de Mercado recibió productos secuestrados en el marco de una Diligencia Judicial y se procediera a la verificación de legitimidad de:

- **Clembuterol** Clorhidrato 0,04 mg Landerlan, 50 comprimidos vía oral. Elaborado por BAX Pharma S.A., Calle 1 e/ Av. Pastora Céspedes y San Antonio. San Lorenzo. Paraguay para Farmaco S.A. Div. Landerlan.
- **Mesterolic®** Mesterolona 25MG 50 comprimidos recubiertos IDN Pharmatech®, importado por Pharmaimport SRL – División IDN Pharmatech.
- **Oxandrolona IDN®** Oxandrolona 10 MG 50 comprimidos recubiertos IDNPharmatech®, importado por Pharmaimport SRL – División IDN Pharmatech.

- **Boldenona Undecilato** 250 mg/ml Landerlan, Solución Oleosa Inyectable, 10 ml, V.I.M., elaborado por Farmaco S.A. para su división Landerlan.

Se recomienda a pacientes y profesionales abstenerse de utilizar cualquier producto y lote de las firmas mencionadas, ya que representan un riesgo para la salud.

Cabe mencionar que *mesterolona*, *oxandrolona* y *boldenona* son sustancias anabólicas esteroides, y el uso prolongado de este tipo de sustancias, incluso en individuos sanos, puede generar eventos adversos graves.

Además, los productos fueron fabricados por firmas sin habilitación sanitaria en la República Argentina, por lo que se desconoce la verdadera composición y las condiciones de elaboración, y no puede asegurarse su calidad, seguridad y eficacia.

Analgésicos, antineoplásicos, anticonvulsivante, atomoxetina. **Farmacéuticas indias inician retiro de productos en EE UU por incumplimiento en especificaciones regulatorias**

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (2)

Tags: retiro voluntario de medicamentos de Dr. Reddy's, Sun Pharma y Zydus, *sulfato de morfina* liberación prolongada se retira del mercado, incumplimiento en especificaciones regulatorias de medicamentos, niveles de impureza de medicamentos, calidad deficiente de medicamentos genéricos *levetiracetam*, *nelarabina*, *sulfato de morfina* y *atomoxetina*

Según un informe reciente de la FDA [1], Sun Pharmaceutical Industries y Zydus Pharmaceuticals han iniciado retiros voluntarios de productos analgésicos y antineoplásicos del mercado estadounidense.

Sun Pharma retiró 9,840 frascos de tabletas de *sulfato de morfina* de liberación prolongada (100 mg) debido a que no cumplían con las especificaciones de disolución. Este retiro fue clasificado como Clase II, lo que indica que el uso del producto puede causar efectos adversos temporales o médicamente reversibles, y se inició el 6 de febrero de 2025.

Por su parte, Zydus Pharmaceuticals está retirando 38,871 viales de inyección de *nelarabina* (250 mg/50 mL, 5 mg/mL), que se utilizan para tratar ciertos tipos de cáncer hematológicos, por incumplimiento en los niveles permitidos de impurezas y degradación. Este retiro, también clasificado como Clase II, se inició el 13 de febrero de 2025 [1].

Además, la empresa Dr. Reddy's anunció el 13 de marzo el retiro voluntario de un anticonvulsivante. Se trata de un lote de bolsas de infusión de *levetiracetam* monodosis de 1000 mg/100 mL con etiquetado incorrecto, que se habían enviado a EE UU a principios de noviembre [2].

Otra farmacéutica que se suma este año al retiro de productos del mercado en EE UU es Glenmark Pharmaceuticals, que en marzo retiró cerca de 1.48 millones de frascos del medicamento

genérico *atomoxetina* (indicado para el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad -TDAH-), por detectarse niveles inaceptables de un compuesto posiblemente cancerígeno [2].

La *atomoxetina* es un inhibidor selectivo de recaptación de norepinefrina que antes comercializó Eli Lilly (Strattera), y es una alternativa no estimulante frente a la mayoría de los tratamientos existentes para el TDAH.

Estos casos subrayan los desafíos de control de calidad que enfrentan los fabricantes de medicamentos genéricos. Esto es especialmente teniendo en cuenta que las farmacéuticas indias representaron cerca del 40% de los medicamentos dispensados en EE UU en 2022, generando ahorros significativos al sistema de salud y proyectando una contribución aún mayor en los próximos años [1].

Referencias:

1. Sun Pharma, Zydus recall products in US: USFDA report. The Economic Times. Mar 16, 2025. Disponible en: <https://economictimes.indiatimes.com/industry/healthcare/biotech/pharmaceuticals/sun-pharma-zydus-recall-products-in-us-usfda-report/articleshow/119077112.cms>
2. Keenan, Joseph. Dr. Reddy's, Sun Pharma y Zydus issue US recalls, citing failed specs and labeling issues. Mar 17, 2025. Disponible en: <https://www.fiercepharma.com/manufacturing/dr-reddys-sun-pharma-and-zydus-issue-us-recalls-citing-failed-specs-and-labeling>

Fenilefrina. La FDA frente a los medicamentos ineficaces: retiro de la *fenilefrina*

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (2)

Tags: seguridad y eficacia de la fenilefrina, solicitud de retiro de medicamentos ineficaces, criterios de evaluación de resultados clínicamente relevantes, por qué no retiran medicamentos ineficaces

La FDA es responsable de garantizar que los medicamentos sean seguros y eficaces; sin embargo, la eficacia no siempre se demuestra adecuadamente. Un caso reciente que reabre este debate es el de la *fenilefrina* oral, un descongestionante presente en múltiples medicamentos de venta libre (OTC) para tratar el resfriado y la tos.

Aunque en 1976 la *fenilefrina* fue reconocida como segura y eficaz, y en 1994 la FDA la clasificó como “Generalmente Reconocida como Segura y Eficaz”, en noviembre de 2024, la FDA propuso retirarla del mercado debido a que no se ha comprobado su eficacia. La propuesta de la FDA [1] se acompaña de una revisión exhaustiva de su farmacología clínica, los ensayos clínicos, metaanálisis e investigaciones inéditas acumuladas a lo largo del tiempo. La evidencia general de 14 estudios históricos, además de dos estudios recientes de exposición ambiental y tres ensayos de eficacia clínica, mostró una falta de eficacia y numerosos problemas metodológicos y estadísticos [2].

A pesar de la oposición de algunos consumidores (que dicen que la *fenilefrina* es lo único que les funciona o que piensan que si no es perjudicial debería seguir en el mercado), muchos expertos apoyan esta medida, pues la presencia continua de *fenilefrina* en el mercado da una falsa sensación de contar con medicamentos eficaces y genera costos innecesarios. En 2022, se vendieron 242 millones de productos con fenilefrina, por un valor estimado de US\$1.763 millones.

El caso plantea cuestiones más amplias sobre cómo y cuándo deben retirarse del mercado los medicamentos ineficaces, tanto de venta libre como por prescripción. Históricamente, la FDA y otras agencias han retirado productos principalmente por razones de seguridad o por motivos comerciales, rara vez por falta de eficacia [3,4], a pesar de que muchos tratamientos aprobados carecen de evidencia sólida de beneficio clínico [5,6].

Esto se agrava con las aprobaciones aceleradas, donde fármacos (sobre todo oncológicos), se autorizan en base a criterios de valoración indirectos o subrogados, sin evidencia de que contribuyan a mejorar la supervivencia o la calidad de vida.

En 2024, cinco medicamentos oncológicos fueron retirados por no demostrar beneficios en ensayos fase 3 y/o por efectos adversos graves, estos fueron Pepaxto (*melfalan flufenamide*), Aliqopa (*copanlisib*), Truseltiq (*infigratinib*), Exkivity (*mobocertinib*), and Trodelvy (*sacituzumab govitecan-hziy*).

En conclusión, hay que hacer un cambio regulatorio donde la reevaluación de la eficacia sea prioritaria, sobre todo para productos con gran impacto económico o con alternativas terapéuticas efectivas. También se sugiere que se definan mejor los criterios de evaluación de resultados clínicamente relevantes, y se promueva la transparencia y la confianza pública en las decisiones regulatorias.

Fuente original:

Tanveer, S; Ioannidis, J. Removing ineffective drugs from the market: Implications for oral Phenylephrine and beyond. JAMA. 2025;333(11):937-938. doi:10.1001/jama.2024.28197

Referencias

1. Federal Registry. Amending Over-the-Counter Monograph M012: Cold, Cough, Allergy, Bronchodilator, and Antiasthmatic Drug Products for Over-the-Counter Human Use. A Notice by the Food and Drug Administration on 11/08/2024 2024-25910 (89 FR 88787) <https://www.federalregister.gov/documents/2024/11/08/2024-25910/amending-over-the-counter-monograph-m012-cold-cough-allergy-bronchodilator-and-antiasthmatic-drug>
2. FDA Briefing Document. Efficacy of Oral Phenylephrine as a Nasal Decongestant. Nonprescription Drug Advisory Committee Meeting, September 11 and 12, 2023 <https://www.fda.gov/media/171915/download>
3. Onakpoya IJ, Heneghan CJ, Aronson JK. Post-marketing withdrawal of 462 medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review of the world literature. BMC Med. 2016;14(1):10. doi:10.1186/s12916-016-0553-2
4. McNaughton R, Huet G, Shakir S. An investigation into drug products withdrawn from the EU market between 2002 and 2011 for safety reasons and the evidence used to support the decision-making. BMJ Open. 2014;4(1):e004221. doi:10.1136/bmjopen-2013-004221
5. Fleming PS, Koletsi D, Ioannidis JPA, Pandis N. High quality of the evidence for medical and other health-related interventions was uncommon in Cochrane systematic reviews. J Clin Epidemiol. 2016;78:34-42. doi:10.1016/j.jclinepi.2016.03.012
6. Howick J, Koletsi D, Ioannidis JPA, et al. Most healthcare interventions tested in Cochrane Reviews are not effective according to high quality evidence: a systematic review and meta-analysis. J Clin Epidemiol. 2022;148:160-169. doi:10.1016/j.jclinepi.2022.04.017

Fidanacogene elaparovvec. Pfizer discontinúa su terapia génica para hemofilia B debido a baja demanda

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (2)

Tags: Pfizer deja de producir *fidanacogene elaparovvec* (Beqvez), Pfizer no venderá Beqvez para hemofilia, Pfizer abandona tratamiento genético para hemofilia, Pfizer cambia medicamento para hemofilia A y B *marstacimab*, Pfizer produce nuevo fármaco Hympavzi

Pfizer anunció la interrupción global de su terapia génica para hemofilia B, *fidanacogene elaparovvec* (Beqvez), menos de un año después de haber sido aprobada por la FDA, debido a la baja demanda por parte de pacientes y médicos.

Esta terapia, con un precio de lista de US\$3,5 millones por dosis, estaba indicada para hombres adultos con hemofilia B de

moderada a severa que reciben tratamiento profiláctico con factor IX y presentan antecedentes de hemorragias graves o repetidas.

En el ensayo clínico fase III BENEENE-2, el tratamiento mostró una reducción significativa del índice anualizado de sangrado, con una desaparición total de los sangrados en el 60% de los pacientes. A pesar de estos resultados, Pfizer decidió centrar sus esfuerzos en alternativas como *marstacimab* (Hypavzi), un anticuerpo monoclonal aprobado en octubre para la hemofilia A y B, que utiliza un enfoque terapéutico no basado en factores.

Esta decisión se suma al término del acuerdo de colaboración con Sangamo Therapeutics para el desarrollo de una terapia génica para hemofilia A.

Con la retirada de Beqvez, el *etranacogene dezaparvovec* (Hemgenix), aprobado en 2022, es la única terapia génica disponible para pacientes con hemofilia B.

Fuente Original:

Bassett M. *Pfizer to Discontinue Its Hemo philia B Gene Therapy*. MedPage Today. 2025 Feb 21 [cited 2025 Apr 29]. Available from: <https://www.medpagetoday.com/hematologyoncology/hemophilia/114319>

Nasogel. FDA retira spray nasal popular debido a riesgo de contaminación microbiana

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (2)

Tags: FDA retira Nasogel, retiro de Nasogel por contaminación, problemas regulatorios con Nasogel, contaminación microbiana de Nasogel

La FDA ha anunciado el retiro de 89.312 frascos de un popular spray nasal llamado NasoGel, debido a posibles "efectos adversos". El retiro fue emitido por el fabricante, NeilMed Pharmaceuticals Inc., tras la detección de una posible "falla microbiana" durante las pruebas de estabilidad rutinarias del producto. Se encontraron informes de consumidores que notaron un "olor desagradable" en el spray. La FDA clasificó este retiro como de clase 2, lo que indica que el producto podría causar efectos adversos.

Los lotes afectados son NGS751, NGS757 y NGS762, con un código UPC de 00705928045309, y el spray se había distribuido en varias cadenas de farmacias, como Walgreens, Rite Aid y Walmart.

El retiro afecta a varios estados de EE UU, incluidos Nueva York, California, Florida, y Texas, así como a varios países fuera de EE UU, como Bahrein, Irlanda, Malasia, México y el Reino Unido.

La FDA recomienda a los consumidores que hayan adquirido el producto afectado contactar a NeilMed a través del correo electrónico proporcionado para recibir instrucciones sobre cómo desechar el producto adecuadamente.

Fuente Original

Silive *Don't use this nasal spray: FDA says it may cause 'adverse' effects*. Silive. 13 de febrero de 2025.

<https://www.silive.com/news/2025/02/dont-use-this-nasal-spray-fda-says-it-may-cause-adverse-effects.html>

Peróxido de benzoilo. Retiro voluntario de productos para el acné por contaminación de benceno

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (2)

Tags: alerta FDA pruebas productos acné peróxido de benzoilo, prueba contaminación benceno productos acné, resultados pruebas FDA productos benceno, niveles elevados, niveles indetectables benceno en productos para el acné, pruebas independientes FDA benceno, benceno en productos para el acné.

El 11 de marzo de 2025, la FDA emitió una alerta sobre los resultados de pruebas realizadas a 95 productos para el acné que contienen *peróxido de benzoilo*, con el objetivo de detectar contaminación por benceno. Los resultados indican que solo un número limitado de productos presenta niveles elevados de benceno, mientras que más del 90% de los productos analizados tenían niveles indetectables o extremadamente bajos de esta sustancia.

La FDA inició las pruebas independientes después de recibir resultados de pruebas realizadas por terceros que señalaban posibles niveles elevados de benceno en ciertos productos para el acné con *peróxido de benzoilo*. Los resultados de la FDA encontraron menos productos contaminados con benceno de lo que indicaban los informes de terceros.

Las empresas involucradas han acordado voluntariamente retirar ciertos productos del mercado minorista debido a los niveles elevados de benceno. Es importante destacar que estos retiros son a nivel de minoristas, lo que significa que los productos serán retirados de los estantes de las tiendas y mercados en línea, pero no se les está indicando a los consumidores que devuelvan los productos que ya poseen.

El riesgo de desarrollar cáncer debido a la exposición al benceno a través de estos productos, incluso con el uso diario durante décadas, es bajo.

Fuente Original:

U.S. Food and Drug Administration. Limited number of voluntary recalls initiated after FDA testing of acne products for benzene; findings show a small number of products with elevated levels of benzene contamination. *U.S. Food and Drug Administration*. March 11, 2025. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/limited-number-voluntary-recalls-initiated-after-fda-testing-acne-products-benzene-findings-show>

Ranitidina. Suspensión sanitaria de la ranitidina en el Perú

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (2)

Tags: suspensión de ranitidina por Digemid, alerta sanitaria n° 09-2025 ranitidina, presencia n-nitrosodimetilamina (NDMA) en ranitidina, ranitidina cancerígena agencias sanitarias internacionales, NDMA compuesto carcinógeno en ranitidina

La Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (Digemid), entidad adscrita al Ministerio de Salud del Perú, ha dispuesto la suspensión inmediata de la fabricación, importación, distribución, comercialización y uso de todos los medicamentos que contengan *ranitidina*, tras detectarse la presencia del compuesto N-nitrosodimetilamina (NDMA), sustancia que ha sido clasificada como potencialmente cancerígena en humanos por diversas agencias sanitarias internacionales.

Esta medida fue oficializada mediante la Alerta Sanitaria N° 09-2025, publicada el 7 de febrero de 2025. La *ranitidina* es un medicamento que ha sido ampliamente utilizado para tratar enfermedades del tracto digestivo superior, tales como la acidez estomacal, el reflujo gastroesofágico y las úlceras gástricas.

Contexto y justificación de la medida

La suspensión fue motivada por la detección de NDMA en diferentes formulaciones farmacéuticas de *ranitidina*, pues diversos estudios científicos han demostrado que la exposición prolongada a este compuesto puede incrementar el riesgo de desarrollar cáncer. La NDMA es una nitrosamina que puede formarse durante la fabricación del principio activo o como producto de degradación durante el almacenamiento, especialmente en condiciones de alta temperatura o humedad.

Según la alerta emitida por Digemid, la suspensión se mantendrá vigente hasta que los titulares del registro sanitario de los productos afectados presenten documentación técnica que garantice la seguridad del medicamento. Esta documentación deberá incluir:

- Las especificaciones del producto terminado, que incorporen el ensayo límite de NDMA y el correspondiente criterio de aceptación.
- La validación de la técnica analítica empleada para la detección del compuesto.
- El reporte de estudios de estabilidad, tanto acelerados como a largo plazo, realizados en condiciones de zona climática IVa, que demuestren que los niveles de NDMA permanecen dentro de los límites aceptables durante toda la vida útil del producto.

Alcance de la suspensión y recomendaciones

La medida afecta a todas las presentaciones de *ranitidina* disponibles en el mercado peruano, incluyendo tabletas orales, soluciones inyectables y otras formas farmacéuticas. Según la alerta de Digemid, mientras el registro sanitario de estos productos se mantenga suspendido, queda prohibida su importación, fabricación, promoción, distribución, comercialización y dispensación en establecimientos farmacéuticos a nivel nacional.

Las autoridades sanitarias han exhortado a la población a suspender el consumo de *ranitidina* y a consultar con un profesional de la salud para evaluar alternativas terapéuticas seguras, como los inhibidores de la bomba de protones (*omeprazol*, *esomeprazol*, entre otros) o antagonistas H2 que no estén contaminados.

Asimismo, se recomienda a los establecimientos farmacéuticos cumplir con la alerta sanitaria y retirar de circulación los productos afectados, evitando así poner en riesgo la salud de los pacientes. Hay que fortalecer las acciones de farmacovigilancia para identificar posibles reacciones adversas asociadas a estos medicamentos.

Conclusión

La suspensión de la *ranitidina* en el Perú responde a un enfoque preventivo orientado a minimizar los riesgos sanitarios derivados de la exposición a compuestos potencialmente carcinógenos. La medida es coherente con las acciones adoptadas por otras autoridades regulatorias a nivel internacional, como la FDA (Estados Unidos), EMA (Unión Europea) y Health Canada. En este contexto, la comunicación efectiva entre reguladores, profesionales de la salud y la ciudadanía resulta esencial para garantizar la seguridad del uso de medicamentos y preservar la salud pública.

Fuente Original:

Redacción EC. *Digemid suspende venta de ranitidina por presencia de compuesto vinculado al desarrollo del cáncer*. El Comercio. 2 de marzo de 2025 https://elcomercio.pe/lima/sucesos/digemid-suspende-comercializacion-fabricacion-e-importacion-de-ranitidina-por-presencia-de-compuesto-vinculado-al-desarrollo-del-cancer-ultimas-noticia/#google_vignette

Ministerio de Salud de Perú. Alerta DIGEMID N° 09 – 2025. Informe. 13 de febrero de 2025. <https://www.gob.pe/institucion/regionpiura-dsrslcc/informes-publicaciones/6467750-alerta-digemid-n-09-2025>

Suero Fisiológico. Digemid suspende registro sanitario del suero fisiológico de Medifarma y ordena su retiro del mercado

Salud con Lupa, 30 de marzo 2025

<https://saludconlupa.com/noticias/digemid-suspende-registro-sanitario-del-suero-fisiologico-de-medifarma-y-ordena-su-retiro-del-mercado/>

Tags: Digemid suspende registro sanitario del suero fisiológico de Medifarma, Digemid suspensión cloruro de sodio 0.9% Medifarma 2025, resolución directoral 4177-2025, efectos adversos y muertes asociadas a suero fisiológico de Medifarma, cierre de planta soluciones inyectables Medifarma.

La autoridad sanitaria ordenó la suspensión del registro sanitario tras nuevas sospechas de reacciones adversas asociadas a otros lotes del producto. Varios hospitales ya recibieron la instrucción de dejar de utilizarlo y, en caso de escasez, deberán preparar mezclas de emergencia.

La Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (Digemid), suspendió el registro sanitario del suero fisiológico al 0.9% de Medifarma S.A., una solución que se utiliza frecuentemente en los hospitales para hidratar a los pacientes, administrar medicamentos o limpiar heridas.

La medida fue oficializada el 28 de marzo mediante la [Resolución Directoral N.º 4177-2025](#) y se aplica al producto registrado como “Cloruro de sodio 0.9% solución para perfusión”, con Registro Sanitario N.º EN-02537. Esto significa que el laboratorio ya no puede fabricar, comercializar ni distribuir el producto mientras dure la suspensión.

La resolución se sustenta en una medida de seguridad previa: el cierre temporal del área de fabricación de soluciones inyectables de gran volumen de la planta N.º 1 de Medifarma, donde se elabora este tipo de productos estériles para uso intravenoso. La suspensión del registro estará vigente hasta que la autoridad sanitaria determine si se levantan las restricciones a la planta.

Nuevas sospechas de reacciones adversas

Aunque la resolución no lo menciona expresamente, la decisión de suspender el registro se basó también en reportes de nuevas

sospechas de reacciones adversas en pacientes, asociadas a más lotes del suero fisiológico de Medifarma.

Los otros lotes bajo sospecha son:

- 2091684-5
- 2082114-6

En respuesta, el 29 de marzo Medifarma envió un oficio a Digemid informando que iniciará el retiro del mercado y la inmovilización de todos los lotes distribuidos del suero fisiológico, tanto a entidades públicas como privadas.

Hospitales aplican medidas de emergencia

Anoche, varios hospitales recibieron la orden de suspender de inmediato el uso del suero de Medifarma. Ante la urgencia, y en ausencia de stock alternativo, algunos centros han recibido la orden de preparar soluciones con agua destilada más ampollas de hipersodio como reemplazo temporal.

Estas mezclas podrían complicar la atención de pacientes en las unidades de cuidados intensivos, salas de operaciones o emergencias, donde la seguridad y precisión de los líquidos intravenosos es crítica.

Terapias avanzadas. Alerta de la EMA sobre los riesgos de medicamentos no autorizados en la Unión Europea

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (2)

Tags: terapias avanzadas no autorizadas, riesgos de terapias génicas, control sobre la calidad de medicamentos, qué son las terapias avanzadas, riesgos de las terapias genéticas, control de la calidad de los medicamentos, por qué no autorizan algunas terapias.

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y los directores de las Agencias de Medicamentos han emitido una alerta sobre los riesgos de los medicamentos de terapia avanzada (TMA), no autorizados, que se están comercializando en la Unión Europea [1].

Estos productos, basados en genes, tejidos o células, pueden ofrecer beneficios cuando están regulados, pero su venta sin autorización supone un grave peligro para los pacientes. Se ha detectado la comercialización de TMA no regulados, como terapias con células dendríticas para tratar el cáncer, sin evidencia suficiente de su seguridad o eficacia [2].

Los riesgos asociados al uso de TMA incluyen efectos secundarios graves, falta de control sobre la calidad del producto, posible contaminación y almacenamiento inadecuado. Además, los pacientes pueden sufrir perjuicios económicos y emocionales por el uso de tratamientos ineficaces. Las autoridades de la UE

están intensificando las acciones contra los proveedores de estos productos, que suelen publicitarse en sitios web y redes sociales.

Se insta al público a informar sobre cualquier caso sospechoso a las autoridades competentes. Se puede considerar que un TMA no está regulado cuando se ofrece como tratamiento experimental fuera de un ensayo clínico autorizado o sin la debida autorización de la EMA o de la autoridad nacional correspondiente. La legislación de la UE exige que todos los medicamentos, antes de su comercialización, se prueben en ensayos clínicos rigurosos para obtener información sobre su seguridad y eficacia.

Referencias

1. Agencia Europea de Medicamentos (EMA), Unregulated advanced therapy medicinal products pose serious risks to health. 13 de marzo de 2025. <https://www.ema.europa.eu/en/news/unregulated-advanced-therapy-medicinal-products-pose-serious-risks-health>
2. Diariofarma, "La EMA alerta de medicamentos de terapia avanzada no autorizados comercializados en la UE", 13 de marzo de 2025. Disponible en: <https://diariofarma.com/2025/03/13/la-ema-alerta-de-medicamentos-de-terapia-avanzada-no-autorizados-comercializados-en-la-ue>.

Escándalo del mes: la FDA finalmente prohíbe el colorante rojo número 3 en alimentos y medicamentos orales

(Outrage of the Month: The FDA's Long-Overdue Ban on Red Dye No. 3 in Food and Oral Drugs)

Robert Steinbrook, Director, Public Citizen's Health Research Group

Health Letter, febrero de 2025

<https://www.citizen.org/article/outrage-of-the-month-the-fdas-long-overdue-ban-on-red-dye-no-3-in-food-and-oral-drugs/>

Traducido por Salud y Fármacos, *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (2)*

Tags: FDA prohíbe colorante rojo, prohibición del colorante rojo en alimentos y medicamentos, prohibido el uso de colorante rojo

sintético en industria alimentaria, cosmética y farmacéutica, prohibición de FD&C Rojo No. 3

Finalmente, en enero de 2025, la FDA prohibió el uso del colorante rojo No. 3 en alimentos, bebidas, suplementos dietéticos y medicamentos orales [1]. Según la agencia [1], el colorante sintético “da a ciertos alimentos y bebidas un color rojo brillante tipo cereza, y se encuentra en ciertos dulces, pasteles y cupcakes, galletas, postres congelados, glaseados y coberturas”, así como en algunos medicamentos orales. En 2021, las industrias alimentarias y farmacéuticas usaron más de 200.000 libras de colorante rojo No. 3.

La prohibición, que se produjo en respuesta a una solicitud de octubre de 2022 liderada por el Centro para la Ciencia en el Interés Público (*Center for Science in the Public Interest o CSPI*) [2], también representa una victoria largamente esperada para Public Citizen y el difunto Dr. Sidney M. Wolfe, fundador del Grupo de Investigación en Salud.

En 1977, Public Citizen presentó la primera de cuatro demandas para obligar a la agencia a retirar el colorante del mercado [3]. En 1984, el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen pidió a la FDA que “prohibiera de inmediato” 10 colorantes ampliamente utilizados en alimentos, medicamentos o cosméticos, incluido el colorante rojo No. 3 [4]. Public Citizen, junto con otras 22 organizaciones y científicos, fue co-peticionario en la solicitud de CSPI de 2022 [2].

La prohibición del colorante rojo No. 3, también conocido como FD&C Rojo No. 3, Rojo 3 y Colorante Rojo 3, entrará en vigor el 15 de enero de 2027 para los alimentos y el 18 de enero de 2028 para los medicamentos orales.

En 1990, la FDA prohibió el uso del colorante rojo No. 3 en medicamentos tópicos (como ungüentos para el alivio del dolor) y cosméticos (como pintalabios y productos para el cuidado de la piel) debido a la evidencia procedente de estudios de laboratorio realizados en la década de 1980 que demostraron que causaba cáncer de tiroides en ratas [5]. Sin embargo, la agencia nunca cumplió su promesa de actuar rápidamente contra los otros usos del colorante, que representan la mayor parte de su uso.

En 1990, Wolfe le dijo a Malcolm Gladwell, el autor canadiense, periodista y orador público que en ese entonces era reportero del Washington Post cubriendo la historia: “Esto ha tomado mucho tiempo y ha desperdiciado muchos recursos de la FDA... Es realmente muy simple. [El colorante rojo No. 3] causa cáncer [5]. Deberíamos deshacernos de él.”

La tardía decisión de la FDA de revocar la autorización del colorante rojo No. 3 se basa en la cláusula Delaney de la Ley de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos. Esta cláusula, que lleva el nombre del congresista de Nueva York James Delaney, se promulgó en 1958 como parte de la enmienda a la ley sobre aditivos alimentarios, y prohíbe la aprobación de un aditivo alimentario o colorante que se haya encontrado que induce cáncer en humanos o animales [6].

En la década de 1980, se descubrió que el colorante rojo No. 3 causaba cáncer en ratas macho expuestas a altos niveles del colorante [1], debido a un mecanismo hormonal que ocurre en las ratas macho. Según la FDA [1], los estudios en otros animales y en humanos no han mostrado los mismos efectos y “no hay evidencia que demuestre que [el colorante rojo No. 3] causa cáncer en humanos.” La cláusula Delaney también fue la base para la prohibición parcial del colorante en 1990.

La tardía acción de la FDA para prohibir el colorante rojo No. 3 es una excelente noticia, pero el retraso sigue siendo inexplicable. Es muy preocupante que la prohibición entre en vigor en 2027 y 2028 en lugar de en la década de 1980.

Referencias

1. FDA. FD&C Red No. 3, 15 de enero de 2025 <https://www.fda.gov/industry/color-additives/fdc-red-no-3>
2. Center for Science in the Public Interest. Letter to Kristi Muldoon Jacobs, PhD, Acting Director. Office of Food Additive Safety (HFS-200) 24 de octubre de 2022 https://www.cspinet.org/sites/default/files/2022-10/Red%203%20petition_24%20Oct%202022_FINAL%20%281%29.pdf
3. Public Citizen. Statement by Public Citizen Concerning the Proposed Ban of Red Dye #3 <https://www.citizen.org/wp-content/uploads/1187.pdf>
4. Public Citizen. Petition to Food and Drug Administration (FDA) to Ban Ten Widely-used Food, Drug or Cosmetic Dyes, All of which Have Been Shown to Cause Cancer, 17 de diciembre de 1984. <https://www.citizen.org/article/petition-to-food-and-drug-administration-fda-to-ban-10-widely-used-food-drug-and-cosmetic-dyes-all-of-which-have-been-shown-to-cause-cancer/>
5. Washington Post, Citinglaw FDA bans many uses of red dyeno-3. 29 de enero de 1990 <https://www.washingtonpost.com/archive/politics/1990/01/30/citing-law-fda-bans-many-uses-of-red-dye-no-3/269bcec2-22e4-4baf-85d3-de16b73761f9/>
6. Delaney Clause. https://en.wikipedia.org/wiki/Food_Additives_Amendment_of_1958#:~:text=The%20Delaney%20Clause%20is%20a,to%20induce%20cancer%20in%20animals.

HimGo, vROX. **Peligros ocultos en el suplemento HimGo, el vROX y otros suplementos falsamente naturales**
Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (2)

Tags: ingredientes farmacológicos ocultos en suplemento HimGo, riesgos de interacción de HimGo con medicamentos, HimGo efectos secundarios, vROX, riesgos de suplementos por productos ocultos no declarados, producto de mejora sexual con ingredientes no autorizados, interacciones peligrosas de sildenafil con nitratos, efectos secundarios graves por el uso de vROX, riesgos para personas con diabetes y enfermedades cardíacas que consumen vROX

La FDA ha emitido una advertencia a los consumidores para que no compren ni usen los productos HimGo y vROX, promovidos y vendidos como suplementos para la mejora sexual en varios sitios web, incluyendo en ebay.com, y posiblemente en algunas tiendas minoristas.

Análisis de laboratorio de la FDA han confirmado que HimGo y vROX contienen ingredientes ocultos, como sildenafil y diclofenaco, que no se mencionan en la etiqueta del producto.

El *sildenafil* es el ingrediente activo del Viagra, un medicamento aprobado por la FDA para tratar la disfunción eréctil. El uso de *sildenafil* está restringido y requiere la supervisión de un profesional de salud, pues puede interactuar peligrosamente con los nitratos (como la *nitroglicerina*), que se suelen recetar a personas con diabetes, hipertensión, colesterol alto o enfermedades cardíacas, por lo que los consumidores pueden experimentar una reducción de la presión arterial a niveles peligrosos.

El *diclofenaco* es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que puede aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares graves, como ataques al corazón y derrames cerebrales, y también puede causar daño gastrointestinal como sangrados, úlceras y perforaciones fatales en el estómago e intestino en casos graves. Su combinación con otros AINE puede aumentar el riesgo de efectos adversos.

HimGo, *vROX* y otros productos que se comercializan como suplementos dietéticos o alimentos pueden contener ingredientes farmacológicos ocultos. Estos productos se suelen promocionar

para la mejora de la función sexual, la pérdida de peso, el alivio del dolor y el aumento de la masa muscular, y a menudo se presentan como si se tratara de algo “natural”, cuando en realidad contienen ingredientes farmacológicos no autorizados.

La FDA no puede analizar todos los productos de este tipo, por lo que los consumidores deben ser cautelosos antes de realizar cualquier compra de productos en estas categorías.

La FDA insta a los profesionales de la salud y a los consumidores de estos suplementos a reportar cualquier evento adverso o efectos secundarios relacionados con este producto a través del programa MedWatch de la FDA.

Fuente original:

U.S. Food and Drug Administration *HimGo may be harmful due to hidden drug ingredients*. 2025, febrero 10

<https://www.fda.gov/drugs/medication-health-fraud/himgo-may-be-harmful-due-hidden-drug-ingredients>

U.S. Food and Drug Administration. *VROX may be harmful due to hidden drug ingredient*. U.S. Food and Drug Administration.

<https://www.fda.gov/drugs/medication-health-fraud/vrox-may-be-harmful-due-hidden-drug-ingredient>

Solicitudes y Cambios al Etiquetado/Ficha Técnica

Resumen de Actualización de Seguridad de Medicamentos, TGA marzo 2025

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (2)

Tags: seguridad de medicamentos en Australia, actualización de información de medicamentos, monitoreo continuo de medicamentos por TGA, actualización de advertencias de medicamentos, cambios en advertencias de medicamentos, precauciones en medicamentos por TGA

La Administración de Productos Terapéuticos (*Therapeutic Goods Administration, TGA*) de Australia ha publicado su actualización de marzo 2025 sobre seguridad de medicamentos, destacando cambios recientes en la Información de Producto (PI, por su sigla en inglés), de varios fármacos.

Estas actualizaciones responden a nueva información de seguridad obtenida a través del monitoreo continuo de la TGA, reportes de eventos adversos, planes de gestión de riesgos, revisiones de literatura científica y colaboración con agencias regulatorias internacionales y autoridades estatales australianas.

Las modificaciones en las PI pueden incluir ajustes en indicaciones, contraindicaciones, advertencias y precauciones, interacciones medicamentosas y efectos adversos. El objetivo es asegurar que los profesionales de salud conozcan los cambios relevantes para advertir a los pacientes sobre riesgos, implementar medidas de monitoreo especiales o, si es necesario, considerar tratamientos alternativos.

Entre los medicamentos destacados en esta actualización se encuentra:

- Belkya (*ácido desoxicólico*), agrega como efecto adverso la aparición de masas en el sitio de inyección.

- Cephazolin (*cefazolina*), ha incluido el síndrome de Kounis en su lista de advertencias y efectos adversos.
- Darzalex (*daratumumab*), reporta nuevos eventos adversos observados en ensayos clínicos.
- Diamox (*acetazolamida*), incorpora el riesgo de edema pulmonar no cardiogénico.
- Endep (*amitriptilina*), advierte sobre reacciones cutáneas graves potencialmente mortales como SCAR y DRESS.
- Glaumox (*acetazolamida sódica*), añade precauciones de ideación suicida, efusión coroidea y efectos adversos adicionales.
- Jemperli (*dostarlimab*), incorpora contraindicaciones por hipersensibilidad y advertencias sobre síndromes graves como Guillain-Barré, anemia aplásica y HLH.
- Premarin (*estrógenos conjugados*), amplía la información sobre el riesgo relativo de cáncer de mama.
- Trulicity (*dulaglutida*), ahora advierte sobre el riesgo de enfermedad gastrointestinal severa.
- Yonsa (*abiraterona/metilprednisolona*), que ahora incluye advertencias sobre inmunosupresión, infecciones y reacciones vasculares cutáneas

Estos cambios suelen comunicarse a través de cartas dirigidas a profesionales de salud, enviadas por los patrocinadores de los medicamentos.

El TGA publica actualizaciones mensuales como ésta para mantener informados a los prescriptores, aunque no todas las modificaciones se incluyen en el boletín. Además, las marcas

genéricas deben actualizar sus PI de acuerdo con la información de seguridad de las marcas innovadoras.

Fuente original:

Therapeutic Goods Administration. *Product Information safety updates - March 2025*. Australian Government Department of Health and Aged Care. (2025, March 31). <https://www.tga.gov.au/news/safety-updates/product-information-safety-updates-march-2025>

Acetato de glatiramero. FDA refuerza advertencias sobre riesgo de anafilaxia con Copaxone para Esclerosis Múltiple

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (2)

Tags: *acetato de glatiramero efectos adversos, acetato de glatiramero anafilaxia, advertencia de la FDA sobre acetato de glatiramero, shock anafiláctico relacionado con acetato de glatiramero, Copaxone efectos secundarios, síntomas de anafilaxia en pacientes con EM*

La FDA ha emitido una alerta de seguridad importante y agregó un recuadro de advertencia, el nivel más alto de alerta, en la información para la prescripción del *acetato de glatiramero*, comercializado bajo los nombres Copaxone, Glatopa y como genéricos.

Este medicamento está aprobado para el tratamiento de pacientes con formas recurrentes de Esclerosis Múltiple (EM), una enfermedad crónica y autoinmune que afecta al sistema nervioso central y puede provocar discapacidad progresiva. El *acetato de glatiramero* actúa modulando la respuesta anómala del sistema inmune contra los nervios del cerebro y la médula espinal, ayudando a reducir la frecuencia de las recaídas y la progresión de la enfermedad.

La actualización de la FDA advierte sobre el riesgo de anafilaxia, una reacción alérgica grave, aunque poco frecuente, que puede presentarse en cualquier momento durante el tratamiento, ya sea tras la primera dosis o incluso años después de haber comenzado el uso del medicamento. La anafilaxia suele desarrollarse en el plazo de una hora después de la inyección e involucra síntomas que incluyen dificultad respiratoria, sibilancias, edemas (hinchazón de la cara, los labios o la garganta), y urticaria (picañón).

Sin un tratamiento oportuno, estos síntomas pueden progresar rápidamente a complicaciones graves, como erupciones severas o shock anafiláctico, que puede ser potencialmente mortal. Por esta razón, la FDA indica que los pacientes deben interrumpir inmediatamente el medicamento y buscar atención médica urgente, acudiendo a una sala de emergencias o llamando al 911 si presentan estos síntomas. Además, el tratamiento no se debe reiniciar a menos que se haya identificado claramente otra causa para la reacción alérgica.

Es importante señalar que, durante el tratamiento con *acetato de glatiramero*, algunos pacientes pueden experimentar lo que se conoce como una reacción inmediata posterior a la inyección, que es frecuente y generalmente temporal. Esta reacción se puede presentar después de la primera dosis o en cualquier momento a

lo largo del tratamiento y típicamente desaparece por sí sola en un plazo de 15 a 30 minutos, sin necesidad de intervención médica.

Los síntomas de esta reacción pasajera incluyen enrojecimiento en el sitio de la inyección, opresión en el pecho, palpitaciones, ansiedad, falta de aire, erupciones leves o urticaria. Sin embargo, es fundamental que los pacientes y cuidadores sepan distinguir entre esta reacción leve y autolimitada y la anafilaxia, que es más grave, evoluciona rápidamente y requiere atención médica inmediata. Si los síntomas persisten, empeoran o no desaparecen en poco tiempo, se debe buscar ayuda médica sin demora.

Los profesionales de salud tienen un papel clave en educar a los pacientes sobre los signos de anafilaxia y deben proporcionar instrucciones claras sobre cómo actuar en caso de presentarse. Asimismo, se les recomienda suspender el tratamiento ante cualquier episodio de anafilaxia, no reiniciarlo salvo que se descarte otra causa, y reportar los efectos adversos al programa MedWatch de la FDA para contribuir a la vigilancia post comercialización y a la seguridad de los medicamentos.

El *acetato de glatiramero* se encuentra disponible en formulaciones inyectables que se administran por vía subcutánea en dosis diarias o tres veces por semana, según el esquema prescrito. El primer producto aprobado por la FDA, Copaxone, obtuvo su autorización en 1996, y desde entonces han surgido versiones genéricas que permiten ampliar el acceso a este tratamiento.

La FDA recuerda a los pacientes que consulten a su médico o proveedor de atención médica si tienen preguntas o inquietudes sobre el uso del *acetato de glatiramero*. También los alienta a mantenerse informados sobre nuevos datos de seguridad relacionada con los medicamentos que utilizan y a notificar cualquier efecto secundario al sistema de farmacovigilancia.

Fuente original:

Food and Drug Administration. La FDA agrega un recuadro de advertencia sobre una reacción alérgica poco frecuente pero grave. U.S. Food and Drug Administration. (2025, enero 22). <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/la-fda-agrega-un-recuadro-de-advertencia-sobre-una-reaccion-alergica-poco-frecuente-pero-grave>

Antidepresivos. Llamado a revisar el uso de antidepresivos

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (2)

Tags: revisión prescripción antidepresivos y efectos secundarios, suicidio y efectos adversos de ISRS, riesgos al suspender tratamiento con ISRS abruptamente, consentimiento informado para tratamiento con ISRS, caso Thomas Kingston suicidio y medicamentos antidepresivos.

Los padres de Thomas Kingston, esposo de Lady Gabriella Kingston, han instado - tras el suicidio de su hijo en febrero de 2024- a que se haga una revisión de la forma como se prescriben los antidepresivos. Kingston, de 45 años, había dejado de tomar su medicación, prescrita por un médico de la Royal Household, días antes de su muerte.

Martin y Jill Kingston solicitan que se fortalezcan los protocolos de información sobre los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS), tanto para los pacientes como para sus allegados, incluyendo los riesgos de suspender la medicación de forma abrupta. Proponen que los pacientes firmen un consentimiento informado que detalle los posibles efectos

adversos, incluso los riesgos de suicidio, y que se incluya a una persona cercana en ese proceso.

El caso ha generado un debate sobre los proveedores de servicios de atención primaria y la rapidez con la que se recurre a medicación en lugar de usar terapias psicológicas. El informe forense determinó que Kingston nunca había mostrado intenciones suicidas, pero estaba experimentando los efectos adversos del tratamiento. En respuesta, el forense emitió un informe de prevención de futuras muertes en el que recomienda mejorar la comunicación sobre los riesgos de los ISRS.

La familia Kingston espera que su testimonio contribuya a mejorar las prácticas clínicas y a evitar nuevas tragedias asociadas al uso y discontinuación de antidepresivos.

Fuente original:

Barnett, E., & Dean, G *Thomas Kingston's family calls for antidepressant prescription change. BBC News.* Feb 4, 2025. <https://www.bbc.com/news/articles/c5y76kd8x6no>

Cefalosporinas. Riesgo de convulsiones por cefalosporinas en pacientes con insuficiencia renal

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (2)

Tags: riesgos de convulsiones por uso de cefalosporinas, ajuste de dosis de cefalosporinas en pacientes con insuficiencia renal, reacciones adversas de cefalosporinas, cefalosporinas pueden causar convulsiones en personas con falla renal, precaución con cefalosporinas en pacientes con insuficiencia renal

La Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) del Ministerio de Salud de Perú emitió la *Alerta DIGEMID N° 114 - 2024* sobre el riesgo de convulsiones en pacientes con insuficiencia renal que usan medicamentos que contienen cefalosporinas, tanto por vía oral como parenteral. La alerta incluye la modificación de la ficha técnica de estos medicamentos, con cambios en los apartados de "advertencias y precauciones" y "reacciones adversas".

La decisión se basa en información de seguridad proporcionada por las agencias reguladoras de medicamentos de Canadá, Australia, EE UU, España y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), las cuales señalan que las cefalosporinas pueden inducir convulsiones, especialmente en pacientes con insuficiencia renal a los que no se ha ajustado adecuadamente la dosis.

Cuando se administran dosis terapéuticas normales a pacientes con reducción transitoria o persistente de la diuresis debido a insuficiencia renal, se pueden producir concentraciones séricas altas y prolongadas de antibióticos, con los correspondientes efectos adversos, por lo que hay que ajustarlas.

El Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (Cenafyt), ha registrado un total de 6.714 notificaciones de reacciones adversas a productos con cefalosporinas desde 2006. Los efectos adversos más reportados fueron erupciones, náuseas y cefaleas, con una mayor incidencia en mujeres y en adultos entre 30 y 59 años.

A fin de proteger la salud pública, DIGEMID recomienda ajustar la dosis de cefalosporinas en pacientes con depuración de creatinina menor a 60 mL/min.

Fuente original

DIGEMID. *Alerta DIGEMID N.º 114-2024.* Gobierno del Perú, (2025. Enero 15) <https://www.gob.pe/institucion/regionpiura-dsrlcc/informes-publicaciones/6374240-alerta-digemid-n-114-2024>

Elevidys. Primer fallecimiento asociado a la terapia génica de Sarepta reaviva preocupaciones sobre seguridad

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (2)

Tags: fallecimiento paciente distrofia muscular duchenne, terapia génica Elevidys, muerte por fallo hepático agudo, Elevidys, riesgo toxicidad hepática terapia génica Duchenne, infección citomegalovirus y distrofia muscular Duchenne

El 18 de marzo de 2025, Sarepta Therapeutics informó el fallecimiento de un paciente con distrofia muscular de Duchenne tras recibir su terapia génica Elevidys, la única aprobada para esta condición. El paciente sufrió fallo hepático agudo, y se identificó una infección reciente por citomegalovirus, la cual pudo haber contribuido al desenlace fatal.

Este es el primer caso mortal entre más de 800 pacientes tratados con Elevidys. Aunque el riesgo de toxicidad hepática ya estaba documentado, este evento ha generado nuevas preocupaciones regulatorias y clínicas. Sarepta notificó a las autoridades de salud y anunció que actualizará la información de prescripción del medicamento. La noticia provocó una caída de más del 25 % en el valor de sus acciones.

A pesar del éxito comercial de Elevidys con ventas que alcanzaron los \$384 millones en el último trimestre, la aprobación por parte de la FDA fue controversial debido a resultados clínicos mixtos. El caso reabre el debate sobre la relación beneficio/riesgo en terapias génicas, especialmente en

enfermedades neuromusculares que requieren altas dosis de vectores virales, asociados a eventos adversos graves.

Expertos y grupos de pacientes, como Parent Project Muscular Dystrophy, recalcaron la necesidad urgente de comprender mejor los riesgos de estas terapias. Otros tratamientos génicos para Duchenne, desarrollados por empresas como Regeneron y Solid Biosciences, avanzan en fases clínicas, aumentando la presión sobre la seguridad y eficacia de nuevas terapias emergentes

Fuente original:

Fidler, B. *Duchenne patient dies after receiving Sarepta gene therapy*. BioPharma Dive. . (2025, March 18).

<https://www.biopharmadive.com/news/sarepta-elevidys-duchenne-gene-therapy-death-liver-failure/742765/>

Estatinas. Revisión de seguridad de las estatinas

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (2)

Tags: Health Canada revisa seguridad de estatinas, miastenia gravis por estatinas, miastenia gravis ocular por estatinas, revisión de seguridad de estatinas (*atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina*), efectos secundarios estatinas, estatinas causan debilidad muscular, estatinas y problemas neuromusculares

Health Canada realizó una revisión de seguridad de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas: *atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina*), enfocándose en evaluar su riesgo potencial de miastenia gravis, incluyendo la miastenia gravis ocular, un trastorno neuromuscular que causa debilidad en los músculos voluntarios, incluidos los que controlan los ojos y los párpados [1]. La revisión se activó después de que la Agencia Europea de Medicamentos actualizara el etiquetado/ficha técnica de estos productos, incluyendo el riesgo de miastenia gravis por el consumo de estatinas.

Health Canada revisó la información proporcionada por los fabricantes, la base de datos de vigilancia de Canadá y la literatura científica internacional, analizando 31 casos de miastenia gravis y/o miastenia gravis ocular en pacientes que tomaban estatinas. De estos, 27 se consideraron posiblemente vinculados al uso de estatinas, y tres de ellos mostraron recurrencia de los síntomas al cambiar de estatina, sugiriendo que este riesgo es un efecto de clase, es decir, común a todas las estatinas.

También se revisaron cuatro estudios científicos que, a pesar de tener limitaciones, apoyaron la existencia de una relación entre las estatinas y el empeoramiento de miastenia gravis y/o miastenia gravis ocular.

Tras la revisión, Health Canada concluyó que existe una posible relación entre el uso de estatinas y el riesgo de miastenia gravis, incluida la miastenia gravis ocular, y que este riesgo es un efecto de clase. Por lo tanto, se trabaja con los fabricantes para actualizar el etiquetado/ficha técnica de las estatinas que aún no incluyen esta advertencia.

La agencia también alienta a los consumidores y profesionales de la salud a reportar cualquier efecto secundario relacionado con las estatinas, al Programa de Vigilancia de Health Canada.

Las estatinas son medicamentos de venta bajo prescripción que están autorizados en Canadá desde 1995 y que se utilizan para reducir los niveles de colesterol y triglicéridos en sangre, y para disminuir el riesgo de enfermedades cardíacas y accidentes cerebrovasculares.

Actualmente, hay seis estatinas disponibles en Canadá (*rosuvastatina, atorvastatina, simvastatina, fluvastatina, lovastatina y pravastatina*), tanto en versiones de marca como genéricas. Entre 2018 y 2023, se dispensaron aproximadamente 282 millones de recetas de estatinas en farmacias canadienses.

Health Canada continuará monitoreando la seguridad de las estatinas en el mercado canadiense y tomará las acciones necesarias si se identifican nuevos riesgos para la salud.

Fuente Original:

Health Canada. Summary Safety Review - HMG-CoA Reductase Inhibitors (atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin and simvastatin) - Statins - Assessing the Potential Risk of Myasthenia Gravis, Including Ocular Myasthenia. Drug and Health Products Portal, May 13, 2025. <https://dhpp.hpfb-dgpsa.ca/review-documents/resource/SSR1732733593751/>

Ibuprofeno. Daño renal y desequilibrio de electrolitos por uso inadecuado de ibuprofeno

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (2)

Tags: alerta DIGEMID 77-2024 ibuprofeno, riesgos del uso prolongado de ibuprofeno, acidosis tubular renal relacionado con consumo de ibuprofeno, hipopotasemia asociada a sobredosificación de ibuprofeno, modificación ficha técnica ibuprofeno,

La Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) del Ministerio de Salud emitió la *Alerta DIGEMID N° 77 - 2024* sobre el uso prolongado de ibuprofeno en dosis superiores a las recomendadas.

Se informa a los profesionales de la salud, instituciones y público general sobre la modificación de la ficha técnica e inserto (o prospecto) de productos farmacéuticos que contienen ibuprofeno para administración oral, que está aprobado para tratar afecciones como osteoartritis, artritis reumatoide y dolor musculoesquelético.

La alerta se basa en información de seguridad proporcionada por agencias reguladoras del Reino Unido, Canadá, España y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Estas entidades han señalado que el uso prolongado y en altas dosis de ibuprofeno (generalmente más de 4 semanas o en dosis superiores a la recomendada) puede generar acidosis tubular renal e hipopotasemia, condiciones graves que pueden surgir tras una sobredosis aguda o durante un tratamiento a largo plazo.

Además, el Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (Cenafyt) ha recibido 2.043 reportes de

reacciones adversas desde 2006. La mayoría de los reportes involucraron a mujeres adultas, que experimentaron efectos adversos comunes como dispepsia, erupción cutánea y náuseas. No se han reportado casos de acidosis tubular renal o hipopotasemia.

Este informe forma parte del compendio *Alertas DIGEMID - DSRSLCC* y pretende concienciar sobre los riesgos del uso inapropiado de ibuprofeno.

Fuente original

Dirección Sub Regional de Salud Luciano Castillo Colonna. *Alerta DIGEMID N° 77 - 2024: Ibuprofeno: Acidosis tubular renal e hipopotasemia grave con el uso prolongado de ibuprofeno en dosis superiores a las recomendadas*. Gobierno del Perú. (2025, 15 de enero). <https://www.gob.pe/institucion/regionpiura-dsrlcc/informes-publicaciones/6374172-alerta-digemid-n-77-2024>

Isotretinoína: evaluación del riesgo potencial de sacroileítis (*Isotretinoin - Assessing the Potential Risk of Sacroiliitis*)

Portal de Medicamentos y Productos Sanitarios de Canadá

<https://dhpp.hpfb-dgpsa.ca/review-documents/resource/SSR1739474283557>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (2)*

Tags: riesgo de sacroileítis durante el consumo de *isotretinoína*, efectos adversos de la *isotretinoína*, seguridad de la *isotretinoína*

Decisión de la revisión

Productos revisados: productos que contienen *isotretinoína*

Posible problema de seguridad: sacroileítis (es la inflamación de las articulaciones sacroilíacas), que generalmente causa dolor.

Health Canada revisó el riesgo potencial de sacroileítis asociado con el uso de *isotretinoína*. Esta revisión de seguridad se originó tras una actualización del etiquetado por parte de la Agencia Europea de Medicamentos.

Uso en Canadá

La *isotretinoína* es un medicamento con receta autorizado en Canadá para el tratamiento de formas graves de acné en pacientes de 12 años o más. Solo debe utilizarse cuando el acné no responde a otros tratamientos.

La *isotretinoína* se comercializa en Canadá desde 1983. Actualmente está disponible en cápsulas orales bajo las marcas Accutane Roche, Epuris y Absorica LD. Clarus, una versión genérica de *isotretinoína*, también está disponible en Canadá.

En 2023, se dispensaron aproximadamente 361.000 recetas de *isotretinoína* en farmacias comunitarias canadienses.

Resultados de la revisión de seguridad

Health Canada revisó la información disponible proporcionada por los fabricantes, así como las búsquedas en las bases de datos de Canada Vigilance, bases de datos internacionales y la literatura científica.

Health Canada revisó 24 casos internacionales de sacroileítis en pacientes que tomaban *isotretinoína*. De estos 24 casos, 23 se consideraron posiblemente relacionados con el uso de

isotretinoína y uno fue improbable. La edad promedio de los pacientes fue de 20 años, para los casos en los que se proporcionó la edad. No se reportaron muertes en los 24 casos revisados.

Health Canada también revisó 18 artículos publicados en la literatura científica. Si bien los estudios respaldaron una relación entre el riesgo de sacroileítis y el uso de *isotretinoína*, no identificaron un mecanismo biológico claro que explicara cómo el uso de *isotretinoína* podría causar sacroileítis.

Tanto en los casos revisados como en la literatura científica, la sacroileítis mejoró tras la interrupción de la *isotretinoína* y el tratamiento adecuado.

Conclusiones y acciones

La revisión de la información disponible por parte de Health Canada encontró una posible relación entre la *isotretinoína* y el riesgo de sacroileítis.

Health Canada está trabajando con los fabricantes para actualizar la información de seguridad en la monografía de los productos que contienen *isotretinoína* e incluir el riesgo de sacroileítis.

Health Canada también informará a los profesionales sanitarios sobre esta actualización mediante un comunicado de Health Product InfoWatch.

Health Canada anima a los consumidores y profesionales sanitarios a informar al Programa de Vigilancia de Canadá sobre cualquier efecto secundario relacionado con la *isotretinoína* y otros productos sanitarios.

Health Canada seguirá supervisando la información de seguridad relacionada con la *isotretinoína*, al igual que con todos los

productos sanitarios del mercado canadiense, para identificar y evaluar posibles daños.

Health Canada tomará las medidas adecuadas y oportunas en caso de que se identifiquen nuevos riesgos para la salud.

Montelukast. Actualización de seguridad en el uso de *montelukast*

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (2)

Tags: actualización seguridad montelukast, efectos neuropsiquiátricos de montelukast, advertencia de caja negra montelukast, efectos secundarios neuropsiquiátricos montelukast, medicamentos que causan depresión o pensamientos suicidas, montelukast y trastornos psiquiátricos como agresión y ansiedad, revisión de seguridad de montelukast

El 16 de enero de 2025, la Administración de Productos Terapéuticos de Australia (TGA) emitió una actualización de seguridad sobre el *montelukast*, un medicamento que se utiliza para tratar el asma crónica y la rinitis alérgica estacional. Esta actualización subraya su asociación con efectos neuropsiquiátricos graves, como cambios en el comportamiento, depresión y pensamientos suicidas.

A raíz de una revisión de seguridad realizada en 2024, se introdujo una advertencia de caja negra en los productos que contienen *montelukast*, para estar en línea con las directrices internacionales.

Se exhorta a los profesionales de la salud a estar atentos a estos efectos en todos los grupos de edad, a discontinuar el tratamiento

Información adicional

El análisis que contribuyó a esta revisión de seguridad incluyó literatura científica y médica, información canadiense e internacional, y los conocimientos sobre el uso de la *isotretinoína* tanto en Canadá como a nivel internacional.

si se presentan nuevos síntomas neuropsiquiátricos y a informar a los pacientes y sus cuidadores sobre los posibles efectos adversos.

La TGA revisó 356 casos de trastornos psiquiátricos relacionados con *montelukast*, destacando síntomas como agresión, ansiedad y suicidio. Aunque la relación causal no está confirmada, se recomienda retirar el medicamento ante síntomas graves.

Esta actualización busca garantizar una mayor seguridad en el uso de *Montelukast* y alinear las advertencias con los estándares internacionales, con el fin de proteger a los pacientes de riesgos potenciales para su salud mental.

Fuente original:

Therapeutic Goods Administration More prominent safety warnings about the neuropsychiatric effects of montelukast. Therapeutic Goods Administration. Jan 16, 2025. <https://www.tga.gov.au/news/safety-updates/more-prominent-safety-warnings-about-neuropsychiatric-effects-montelukast>

Testosterona. FDA elimina la advertencia sobre riesgo cardiovascular en productos de testosterona, pero introduce nuevas advertencias sobre la presión arterial

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (2)

Tags: FDA actualiza etiquetado de productos de testosterona, eliminación de advertencia sobre eventos cardiovasculares y testosterona, resultados del ensayo clínico TRAVERSE, efectos de terapia de reemplazo con testosterona, cambios en etiquetado productos testosterona

La FDA ha actualizado el etiquetado/ficha técnica de los productos con testosterona, eliminando la advertencia en recuadro sobre los eventos cardiovasculares graves como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte [1], en base a los resultados del ensayo clínico TRAVERSE [2]. Este ensayo demostró que la terapia de reemplazo con testosterona no era inferior al placebo en cuanto a la ocurrencia de eventos cardíacos graves en hombres con hipogonadismo y alto riesgo cardiovascular. Sin embargo, la FDA ha determinado que se mantenga el "límite de uso" para el hipogonadismo relacionado con la edad [1].

A pesar de eliminar la advertencia sobre los eventos cardiovasculares, la FDA ha introducido una nueva advertencia relacionada con el aumento de la presión arterial en todos los productos de testosterona, tras una revisión de estudios post comercialización de monitoreo ambulatorio de la presión arterial. Los productos que no contaban con advertencias sobre la presión arterial deben agregarla ahora en sus etiquetas [1].

Esta acción se produce después de que la emitiera advertencias sobre los riesgos de infarto, accidente cerebrovascular y muerte en hombres que usaban productos de testosterona aprobados.

Además, desde marzo de 2015 se ha informado sobre los cambios al etiquetado y las precauciones que hay que adoptar al utilizar productos de testosterona para tratar los niveles bajos de testosterona debido al envejecimiento [1].

Las presentaciones de testosterona aprobadas por la FDA se encuentran disponibles en diferentes formas farmacéuticas para administración oral, tópica (transdérmica) e inyectable.

Fuente Original:

Monaco, Kristen. FDA Drops Testosterone's Boxed Warning on Heart Attack, Stroke Risk. MedPage, Mar 3, 2025. <https://www.medpagetoday.com/endocrinology/steroids/114458>

Referencias

1. Food and Drug Administration. FDA issues class-wide labeling changes for testosterone products. Feb 28, 2025. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-issues-class-wide-labeling-changes-testosterone-products>
2. Lincoff, M; Bhasin, S; Flevaris, P, et al. Cardiovascular safety of testosterone-Replacement Therapy. N Engl J Med 2023;389:107-117.

DOI: 10.1056/NEJMoa2215025. TRAVERSE ClinicalTrials.gov number, [NCT03518034](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2215025)
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2215025>

Tofacitinib. Alerta Digemid N° 13-2025: Riesgo de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva en Pacientes Tratados con Tofacitinib

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (2)

Tags: alerta DIGEMID por tofacitinib, tofacitinib riesgo de enfermedad cerebral, tofacitinib y riesgo de LMP, efectos secundarios graves de tofacitinib, tofacitinib y artritis reumatoide, tofacitinib problemas neurológicos, tofacitinib riesgo en personas con defensas bajas, tofacitinib y daño al cerebro, tofacitinib causa problemas en el cerebro.

La Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) del Ministerio de Salud ha emitido la ALERTA DIGEMID N° 13-2025 sobre el riesgo de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) asociado al uso de *tofacitinib*, que se utiliza en el tratamiento de la artritis reumatoide.

Esta alerta surge a partir de la información proporcionada por las agencias reguladoras de medicamentos de Francia, Bélgica, Noruega y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), quienes han señalado que el uso de *tofacitinib* podría aumentar el riesgo de desarrollar LMP, una enfermedad neurológica rara y potencialmente mortal en pacientes inmunodeprimidos.

Entre 2014 y septiembre de 2024, el Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT) ha registrado 317 notificaciones de reacciones adversas (SRA), destacándose

infecciones (17%) y trastornos musculoesqueléticos (10%), sin embargo, no se ha reportado ningún caso de LMP. Como medida preventiva, DIGEMID ha actualizado la ficha técnica y el prospecto de los productos que contienen *tofacitinib*, con énfasis en las advertencias y precauciones sobre el riesgo de LMP, y recomienda a los profesionales de la salud que consideren la LMP en el diagnóstico diferencial de pacientes inmunodeprimidos con síntomas neurológicos nuevos o en empeoramiento.

Además, se debe monitorear estrechamente a los pacientes tratados con este medicamento y suspenderlo de inmediato si se sospecha LMP, debido a su potencial fatalidad. DIGEMID hace un llamado a los profesionales de la salud y establecimientos farmacéuticos para que sigan estas recomendaciones y protejan la salud de la población.

Fuente original:

Dirección Sub Regional de Salud Luciano Castillo Colonna. *Alerta DIGEMID N° 13-2025: Tofacitinib: Riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)*. (2025, 13 de febrero). <https://www.gob.pe/institucion/regionpiura-dsrlcc/informes-publicaciones/6467753-alerta-digemid-n-13-2025>

Trimetazidina: ahora también síndrome DRESS (*Trimetazidine: now DRESS syndrome as well*)

Prescrire International 2025; 34 (266): 22

Traducido por Salud y Fármacos, Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (2)

Tags: trimetazidina relacionada con angina de pecho, estudios clínicos trimetazidina, efectos adversos graves de trimetazidina, parkinsonismo, síndrome DRESS asociado a trimetazidina, informe de seguridad de trimetazidina

La *trimetazidina* (Vastarel u otras marcas), es un medicamento que tiene propiedades farmacológicas inciertas. A través de los años, se le han atribuido diversas acciones, en particular la reducción de la sobrecarga de calcio. En Francia, se comercializa desde la década de 1960. A mediados de 2024, seguía autorizada para tratar algunos casos de angina, pero no tiene eficacia demostrada más allá de un alivio modesto de los síntomas.

Esta conclusión se sustenta con un ensayo clínico aleatorizado financiado por la empresa Servier, en el que se dio seguimiento a 6.000 pacientes con cardiopatía coronaria durante varios años después de que se les hubiera practicado una intervención coronaria percutánea. Los resultados, publicados en 2020, no mostraron que la *trimetazidina* fuera más eficaz que un placebo para prevenir los ataques de angina.

Sus efectos adversos son desproporcionados e incluyen: parkinsonismo, síndrome de las piernas inquietas, trombocitopenia, púrpura trombocitopénica, anemia hemolítica,

agranulocitosis y pustulosis exantemática generalizada. De hecho, la *trimetazidina* ha estado en la lista de medicamentos a evitar de *Prescrire* desde la primera edición, en 2013 [1-5].

En 2024, la evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de Europa sobre el informe periódico de seguridad de los productos que contienen *trimetazidina*, reveló reportes espontáneos de parestesia y de síndrome DRESS (reacciones medicamentosas con eosinofilia y síntomas sistémicos) con una “estrecha relación temporal” entre el uso de *trimetazidina* y la aparición de los efectos adversos, y hubo un desenlace favorable después de interrumpir el medicamento.

Se ha publicado un caso clínico de síndrome DRESS [6,7]. Se espera que los resúmenes de las características del producto (RCP) de los productos en cuestión se modifiquen para incluir la necesidad de informar a los pacientes sobre las primeras señales del síndrome DRESS (particularmente erupciones cutáneas extensas, fiebre y linfadenopatía generalizada) y aconsejarles que dejen de tomar el medicamento inmediatamente si aparecen síntomas indicativos de estos problemas [6].

Referencias

1. "Trimetazidine: prescription initiale restreinte aux cardiologues" *Rev Prescrire* 2017; 37 (404): 423-424.
2. ANSM "RCP-Vastarel" 9 March 2021 + 5 January 2024.
3. "Towards better patient care: drugs to avoid in 2024" *Prescrire Int* 2024; 33 (256): 50-53 (full version: 11 pages), free to download at english.prescrire.org.
4. Ferrari R et al. "Efficacy and safety of trimetazidine after percutaneous coronary intervention (ATPCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial" *Lancet* 2020; 396 (10254): 830-838.
5. "Reversible parkinsonism linked to trimetazidine" *Prescrire Int* 2005; 14 (76): 63.
6. EMA CMDh "Trimetazidine - CMDh Scientific conclusions and grounds for variation, amendments to the Product Information and timetable for the implementation - EMA/263401/2024" 6 June 2024: 7 pages.
7. Singh S et al. "Trimetazidine, a hitherto unreported cause of Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) syndrome" *Contact Dermatitis* 2021; 84: 208-210.

Vacunas contra el VRS de Pfizer y GSK sufren otro revés con una nueva advertencia obligatoria de la FDA (RSV Vaccines from Pfizer, GSK Take Another Hit with New FDA Warning Mandate)

Kevin Dunleavy

FiercePharma, 8 de enero de 2025

<https://www.fiercepharma.com/pharma/rsv-vaccines-pfizer-gsk-take-another-hit-fda-label-warning>

Traducido por Salud y Fármacos, Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (2)

Tags: vacunas VSR Pfizer y GSK vinculadas a riesgo del síndrome Guillain-Barré, efectos adversos de vacunas Arexvy y Abrysvo, vacunas adultos mayores 60 años, recomendaciones CDC vacunas VSR, estudio observacional postcomercialización de vacunas Arexvy y Abrysvo, datos VAERS Guillain-Barre

La FDA ha determinado que las vacunas contra el virus sincitial respiratorio (VSR) de Pfizer y GSK, que están aprobadas para adultos mayores, deberán incluir una advertencia sobre el riesgo de desarrollar síndrome de Guillain-Barré (GBS), una rara condición neurológica que puede causar parálisis.

Esta decisión afectará a *Arexvy* de GSK y *Abrysvo* de Pfizer, ambas aprobadas por la agencia en mayo de 2023 para adultos de 60 años o más, y que registraron un aumento significativo en las ventas durante su primer año en el mercado. Sin embargo, hace siete meses, el potencial de ventas de ambas vacunas disminuyó considerablemente cuando los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) recomendaron que solo se usaran en adultos de 75 años o más y en aquellos de 60 años o más con alto riesgo de enfermedad grave debido a afecciones médicas subyacentes.

La recomendación revisada de los CDC se basó en un posible vínculo entre las vacunas y el GBS. El martes, la FDA explicó que sus nuevas directrices se basan en un estudio observacional posterior a la comercialización y en la evaluación de los resultados de ensayos clínicos e informes al Sistema de Reporte de Eventos Adversos a las Vacunas (VAERS).

Usando datos de facturas de Medicare, la FDA determinó que hay un riesgo aumentado de desarrollar GBS durante un período de 42 días después de la vacunación contra el VSR. Para adultos mayores de 65 años, se estima que hay nueve casos de GBS por cada millón de dosis de *Abrysvo* de Pfizer y siete casos por cada millón de dosis de *Arexvy* de GSK.

"La FDA ha determinado que la evidencia sugiere un riesgo aumentado de GBS con *Abrysvo* y *Arexvy*, pero que la evidencia disponible no es suficiente para establecer una relación causal", dijo la agencia en una comunicación de seguridad.

Al emitir su mandato de advertencia sobre el VSR el martes, la FDA agregó que los beneficios de la vacunación con *Abrysvo* y *Arexvy* "siguen superando sus riesgos".

Durante una reunión del panel asesor de la FDA en octubre, la agencia señaló que cada millón de dosis de vacunas contra el VSR administradas podría prevenir casi 10.000 hospitalizaciones en adultos mayores de 60 años. Un portavoz de GSK comentó: "Aunque los resultados de este estudio observacional sugieren un riesgo aumentado de GBS con *Arexvy*, la evidencia disponible no es suficiente para establecer una relación causal. *Arexvy* se ha administrado a más de 9 millones de personas en EE UU y tiene un perfil de seguridad global aceptable."

Con 64 millones de personas afectadas por el VSR en todo el mundo y casi medio millón de adultos hospitalizados cada año en países de ingresos altos, las vacunas contra el VSR responden a una necesidad médica significativa, añadió el portavoz de GSK.

Un portavoz de Pfizer recordó en un correo electrónico que las vacunas contra la gripe también se han asociado con el GBS. "Si hay un aumento del riesgo de GBS tras la vacunación contra la gripe, es pequeño, del orden de uno a dos casos adicionales por millón de dosis de vacuna contra la gripe administradas", según los CDC. Además, en 2021, se vinculó el GBS al uso de la vacuna contra la covid – 19 de Johnson & Johnson.

En 2023, GSK reportó que *Arexvy* generó ventas por £1.238 millones (US\$1.500 millones). Sin embargo, en octubre, la compañía informó que las ventas del tercer trimestre de la vacuna habían caído un 74% respecto al año anterior, alcanzando solo £188 millones, (US\$244 millones).

En octubre, Pfizer reportó una disminución del 5% en las ventas interanuales de *Abrysvo* en el tercer trimestre. En 2023, la vacuna generó US\$890 millones en ventas.

A principios de esta semana, el CEO de Moderna, Stéphane Bancel, reconoció una "contracción" en el mercado de las vacunas contra el VSR y la consiguiente caída de las perspectivas para su vacuna *mRESVIA*, que fue aprobada en mayo del año pasado y generó solo US\$10 millones en ventas en el tercer trimestre. La vacuna de Moderna no ha sido vinculada al GBS.

Hace seis meses, después de que el panel de los CDC redujera sus recomendaciones sobre quiénes deberían recibir las vacunas contra el VSR, la empresa de análisis de salud Airfinity recortó su proyección de valor del mercado del VSR para los adultos

mayores en EEUU para 2030, pasando de US\$4.700 millones a US\$1.700 millones.

Reacciones Adversas

Deterioro Cognitivo Inducido por Medicamentos (*Drug-Induced Cognitive Impairment*)

Arne Reimers, Per Odin, Hanna Ljung

Drug Safety, 2025; 48:339–361

<https://link.springer.com/article/10.1007/s40264-024-01506-5> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (2)

Tags: deterioro cognitivo por medicamentos, problemas de memoria causados por fármacos, deterioro cognitivo leve por medicamentos, confusión mental causada por medicamentos, demencia provocada por medicamentos, efectos de los anticonvulsivos en la memoria, problemas de memoria en adultos jóvenes por medicamentos, problemas de memoria en niños debido a medicamentos, delirio por el uso de medicamentos

El deterioro cognitivo inducido por fármacos (DICI) es un fenómeno ampliamente reconocido en la investigación científica, pero con frecuencia pasa desapercibido en la práctica clínica, especialmente porque los síntomas pueden ser subclínicos o presentarse de manera leve, pero con impactos a largo plazo si no se identifican correctamente.

A continuación, se describen los mecanismos propuestos y las manifestaciones del DICI asociado con diversas clases de medicamentos, con énfasis en cómo afectan la cognición:

1. Medicamentos anticonvulsivos:

- Los anticonvulsivos, especialmente los barbitúricos y benzodiazepinas, pueden afectar la memoria y la atención debido a sus efectos sedantes y sus interacciones con los neurotransmisores inhibitorios, como el GABA. Se cree que la alteración de la transmisión gabaérgica puede interferir con los procesos de aprendizaje y memoria.

2. Antidepresivos:

- Los antidepresivos tricíclicos y algunos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) se asocian con efectos secundarios que afectan la concentración, la memoria y la velocidad del procesamiento cognitivo. Se ha sugerido que los cambios en la serotonina y la norepinefrina pueden alterar la función cerebral en áreas claves para el rendimiento cognitivo.

3. Fármacos antiparkinsonianos:

- Los agonistas dopaminérgicos que se utilizan para tratar la enfermedad de Parkinson pueden inducir problemas cognitivos como confusión, dificultades de concentración y alteraciones en la memoria, en parte debido a su acción sobre los circuitos dopaminérgicos que afectan las funciones ejecutivas y la memoria de trabajo.

4. Antipsicóticos:

- Se sabe que los antipsicóticos típicos y atípicos provocan efectos secundarios cognitivos, como disminución de la atención y la memoria, debido a su influencia sobre los sistemas dopaminérgicos y serotoninérgicos. Además, pueden inducir sedación, lo que contribuye a una cognición más lenta y reducida.

5. Litio:

- El litio, utilizado principalmente en el tratamiento del trastorno bipolar, se asocia con efectos cognitivos como la lentitud mental y la dificultad para concentrarse. Se cree que esto puede estar relacionado con la interferencia en la señalización intracelular y en la neuroplasticidad en ciertas áreas del cerebro.

6. Benzodiazepinas y fármacos tipo Z:

- Estos medicamentos, utilizados para tratar la ansiedad y el insomnio, pueden inducir alteraciones en la memoria, el tiempo de reacción y la función ejecutiva. La sedación excesiva y la alteración de la función GABAérgica contribuyen a estos efectos.

7. Opioides:

- Los opioides, al interaccionar con los receptores mu en el cerebro pueden alterar los procesos de toma de decisiones y la memoria de trabajo, afectando la memoria y las funciones cognitivas. Estos efectos son más prominentes en dosis altas y tras el uso prolongado.

8. Antihistamínicos de primera generación:

- Los antihistamínicos de primera generación (como la difenhidramina) bloquean los receptores H1 en el cerebro, lo que puede inducir sedación y deterioro cognitivo, especialmente en términos de memoria y atención. Estos efectos son más notables en personas mayores.

9. Medicamentos para la incontinencia urinaria:

- Los antimuscarínicos, utilizados para tratar la incontinencia urinaria, pueden causar efectos secundarios cognitivos como confusión y memoria deficiente debido a que su acción sobre los receptores muscarínicos en el cerebro interfiere con la función cognitiva.

10. Inhibidores de la bomba de protones (IBP):

- Los IBP (como el omeprazol) pueden interferir con la absorción de vitamina B12 y otros nutrientes esenciales, pudiendo resultar en deficiencias nutricionales que afectan la función cognitiva a largo plazo.

11. Glucocorticoides:

- El uso crónico de glucocorticoides (como la *prednisona*) se ha asociado con alteraciones en el estado de ánimo, la memoria y la función cognitiva. Se piensa que esto puede deberse al efecto de los glucocorticoides sobre el hipocampo, un área crítica para la memoria y el aprendizaje.

12. AINE (Anti-Inflamatorios No Esteroideos):

- Los AINE (como *ibuprofeno*, *diclofenaco*, *naproxeno*, *piroxicam*, *meloxicam*), especialmente su uso prolongado, pueden tener efectos secundarios de tipo cognitivo debido a la alteración del equilibrio de prostaglandinas y su impacto en el sistema nervioso central. Esto puede dar lugar a alteraciones en el estado mental y deterioro cognitivo.

13. Estatinas:

- Las estatinas, que se utilizan para controlar los niveles de colesterol (como *atorvastatina*, *rosuvastatina*, *lovastatina*, *simvastatina*), pueden afectar la memoria y el rendimiento cognitivo en algunas personas. Se cree que esto puede estar relacionado con la interferencia en la síntesis de colesterol en el cerebro, afectando las membranas celulares neuronales.

14. Antihipertensivos:

- Algunos antihipertensivos, como los betabloqueantes, pueden inducir problemas de memoria y concentración,

aunque los mecanismos exactos no están completamente claros. Se ha sugerido que la reducción de la presión arterial puede afectar el flujo sanguíneo cerebral y, por ende, las funciones cognitivas.

15. Agentes quimioterapéuticos:

- Los agentes quimioterapéuticos pueden causar un deterioro cognitivo significativo, conocido como "quimio-bruma", que se manifiesta en problemas de memoria, concentración y velocidad de procesamiento. Se cree que esto es consecuencia del daño directo a las células cerebrales y de los efectos del tratamiento sobre la neuroplasticidad y las conexiones neuronales.

El deterioro cognitivo inducido por fármacos puede tener diversas presentaciones clínicas, desde formas leves y subclínicas hasta delirio y demencia. Reconocer los síntomas y los factores de riesgo asociados con los medicamentos es esencial para mitigar estos efectos adversos y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Actualización de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de la AEMPS

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (2)

Tags: riesgos medicamentos AEMPS 2024, riesgo de agranulocitosis por *metamizol*, *fezolinetant* asociado a daño hepático, *azatioprina* relacionada con hipertensión portal no cirrótica, *bromuro de aclidinio* y arritmias cardíacas, cetoacidosis prolongada por *empagliflozina*, precaución con *metformina* en personas con enfermedades mitocondriales por mayor riesgo de acidosis láctica, *durvalumab* y efectos neurológicos graves

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha publicado el boletín de diciembre de 2024, donde se destacan importantes actualizaciones sobre la seguridad de los medicamentos de uso humano comercializados en España, basadas en la evaluación continua de los datos de farmacovigilancia. El boletín ofrece nueva información sobre riesgos y recomendaciones para profesionales sanitarios y pacientes.

En cuanto a las comunicaciones de seguridad, se refuerzan las medidas para prevenir los riesgos asociados a medicamentos como el *metamizol*, especialmente en lo relacionado con la prevención de la agranulocitosis. Los pacientes deben estar informados sobre los síntomas tempranos de esta afección y la importancia de suspender inmediatamente el tratamiento ante cualquier sospecha.

Además, se han actualizado las recomendaciones sobre el *fezolinetant* (Veoza) debido a los riesgos de daño hepático, y se han añadido nuevas pautas para la monitorización de la función hepática durante el tratamiento.

El boletín también introduce nuevas reacciones adversas asociadas a diversos medicamentos. Por ejemplo, en el caso de la *azatioprina*, se ha identificado el riesgo de hipertensión portal no cirrótica. En cuanto al *bromuro de aclidinio*, se han reportado arritmias cardíacas.

Con la *empagliflozina* se ha observado cetoacidosis prolongada, aumento del hematocrito y casos de fimosis. Además, se ha emitido una advertencia sobre el uso de *metformina* en pacientes con enfermedades mitocondriales, ya que podría exacerbar la acidosis láctica y las complicaciones neurológicas.

También se han incluido nuevas advertencias de reacciones adversas graves, como esplenomegalia y sarcoma de Kaposi, para otros medicamentos como el *oxaliplatino*, el *óxido nítrico* y el *tacrolimus*.

Se ha observado que el *dimenhidrinato* puede causar hipoestesia oral, y el *durvalumab* podría generar efectos neurológicos graves. También se ha reportado necrosis en el lugar de inyección con la *vacuna RSV* (RSVPREF).

En cuanto a la prevención de riesgos, la AEMPS ha aprobado y actualizado varios materiales informativos para profesionales sanitarios y pacientes. Entre los nuevos materiales, se incluye el tratamiento con Adzynma (rADAMTS13), que proporciona orientación sobre la gestión de hipersensibilidad durante la administración domiciliaria.

Además, se han actualizado los materiales para Abecma (*idecabtagen vicleucel*), añadiendo información sobre el riesgo de síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras (ICANS) y neoplasias secundarias de células T.

Finalmente, la AEMPS recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas a medicamentos a través del sistema NotificaRAM (www.notificaram.es), una herramienta esencial para la evaluación y mejora continua de la seguridad de los medicamentos en España.

Fuente original

Sanidad alerta sobre el riesgo de ludopatía asociado a 13 medicamentos

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (2)

Tags: medicamentos relacionados con ludopatía, fármacos y riesgo de ludopatía, ludopatía y antiparkinsonianos

El Ministerio de Sanidad de España ha identificado 13 medicamentos que se han asociado con un aumento del riesgo de desarrollar ludopatía, tras un estudio realizado por el Centro de Farmacovigilancia de Navarra.

La ludopatía fue reconocida como enfermedad mental en 1980 y se ha vinculado principalmente a los fármacos que se utilizan para tratar la Enfermedad de Parkinson, aunque también se han registrado casos con medicamentos para trastornos mentales. Entre los medicamentos identificados se encuentran la *opicapona*, el *aripiprazol*, el *pramipexol*, y otros antiparkinsonianos como la *carbidopa*, *levodopa* y *entacapona*.

El estudio analizó los efectos de estos medicamentos sobre los receptores de dopamina en el cerebro, lo que podría predisponer

a los pacientes a desarrollar ludopatía. Aunque el número de casos notificados no es suficiente para determinar la frecuencia exacta de aparición, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, ha confirmado que estos fármacos pueden aumentar el riesgo de ludopatía.

Se recomienda una vigilancia más estrecha de los pacientes que estén bajo tratamiento con estos medicamentos, además de mantenerlos informados sobre los posibles efectos adversos.

Fuente Original

Redacción. *Sanidad relaciona 13 medicamentos vendidos en España con el riesgo de desarrollar ludopatía*. Cadena SER, marzo 7, 2025. <https://cadenaser.com/nacional/2025/03/07/sanidad-relaciona-13-medicamentos-vendidos-en-espana-con-el-riesgo-de-desarrollar-ludopatia-cadena-ser/>

Amoxicilina: síndrome de enterocolitis alérgica (*Amoxicillin: allergic enterocolitis syndrome*)

Prescrire International 2025; 34 (267): 50

Traducido por Salud y Fármacos, *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (2)*

Tags: alergia a la amoxicilina y ácido clavulánico, erupción en la piel por amoxicilina, efectos adversos de la amoxicilina

En 2023, un equipo francés publicó un caso clínico de una niña de cuatro años que, a los dos años, padeció erupción cutánea y edema palpebral siete días después de empezar a tomar *amoxicilina* + *ácido clavulánico*, que se resolvieron cuatro horas después de interrumpir el antibiótico [1].

Al cumplir cuatro años se comenzó una evaluación de la alergia. Una prueba intradérmica con la combinación de *amoxicilina* + *ácido clavulánico* fue negativa. Unas horas después de la administración de 0,25 mg/kg de *amoxicilina* (es decir, 1/100 de la dosis terapéutica) más *ácido clavulánico*, presentó vómitos que se atribuyeron a una gastroenteritis. Dos meses después, se administró la combinación de *amoxicilina* + *ácido clavulánico* en dosis que se fueron aumentando gradualmente en intervalos de una hora. Dos horas después de administrar la dosis terapéutica completa, la niña padeció un episodio de vómitos, dolor abdominal, palidez y taquicardia, pero sin síntomas respiratorios o cutáneos, ni hipotensión. Una inyección de *adrenalina* no tuvo eficacia. Los trastornos se resolvieron tras una inyección intravenosa de *ondansetrón*, un antiemético [1,2].

Para descartar la posible participación del *ácido clavulánico*, se administró 1/100 de la dosis terapéutica de *amoxicilina* sola.

Cuatro horas después, presentó dolor abdominal y vómitos incontrolables. La niña estaba postrada, pálida y letárgica, pero sin hipotensión ni trastornos respiratorios o cutáneos. Al igual que antes, los síntomas se resolvieron tras la administración de *ondansetrón* [1].

Se diagnosticó “síndrome de enterocolitis inducido por medicamentos”, una reacción alérgica que no involucró a los anticuerpos específicos de la inmunoglobulina E. Los autores identificaron aproximadamente 10 casos clínicos publicados de trastornos similares que se asociaron a la *amoxicilina*, la mayoría en niños. También se ha implicado al *pantoprazol* (dos casos) y al *paracetamol* (un caso) [1].

En la práctica, la enterocolitis inducida por medicamentos es un tipo raro de reacción de hipersensibilidad a medicamentos, pero se la debería considerar cuando se presentan vómitos intensos de una a cuatro horas después de tomar un medicamento y no hay manifestaciones respiratorias o cutáneas además de la palidez.

Referencias

1. Eyraud C et al. “Drug-induced enterocolitis syndrome: A rare, severe, non-IgE-mediated immediate drug allergy. Case report and literature review” *Arch Pediatr* 2023; 30: 67-70.
2. ANSM “RCP Levmentin” 11 May 2023.

Antagonistas de andrógenos. **Características de las reacciones adversas de tres medicamentos contra el cáncer de próstata, según la base de datos Vigiacess y el análisis bibliométrico**

(The characteristics of adverse reactions of three anti-prostate cancer drugs based on Vigiacess database and bibliometric analysis)

Jianqing Wang, Jia You, Weixing Huang, Chiting Yuang, Jiangjie Chen, Feifei Wang, Wei Wang y Liwei Zhang

Front. Pharmacol.2025; 16 26 de marzo,

<https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1570661> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (2)

Tags: reacciones adversas de antagonistas de andrógenos, WHO-VigiAccess reacciones adversas de antagonistas de andrógenos, perfil de reacciones adversas de *apalutamida*, *darolutamida* y *enzalutamida*, trastornos endocrinos relacionados con *apalutamida*, trastornos hematológicos y linfáticos asociados a *darolutamida*

Resumen

Antecedentes: Los antagonistas de los andrógenos, incluyendo la *apalutamida*, *darolutamida* y *enzalutamida*, juegan un papel crucial en el tratamiento del cáncer de próstata. Según lo informado por la Organización Mundial de la Salud (OMS o WHO, por sus siglas en inglés), esta investigación evaluó las Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) asociadas con el uso de estos antagonistas de los andrógenos. Además, se compararon los perfiles de las RAM de los tres medicamentos para identificar cuál presenta el menor riesgo para su uso individualizado en pacientes.

Métodos: Se trata de un análisis descriptivo retrospectivo. Recopilamos los informes de eventos adversos de los tres antagonistas de andrógenos que se han comercializado y que figuraban en la base de datos WHO-VigiAccess y los analizamos. Además, complementamos la información con un análisis

bibliométrico. Calculamos el porcentaje de reacciones adversas reportadas para cada medicamento, y comparamos las similitudes y diferencias en las reacciones adversas entre los tres fármacos.

Resultados: Al momento de realizar este estudio se habían reportado un total de 172.020 eventos adversos (EA) asociados con los tres antagonistas de andrógenos a VigiAccess. Nuestros hallazgos muestran que la *apalutamida* causa más trastornos endocrinos. La *darolutamida* conlleva la tasa más alta de trastornos hematológicos y linfáticos, mientras que la *enzalutamida* causa más trastornos del sistema nervioso. Las diez RAM que se identificaron con mayor frecuencia fueron fatiga, erupción cutánea, muerte, sofocos, diarrea, astenia, náuseas, mareos, artralgia y pérdida de apetito.

Conclusión: Este estudio utilizó datos de WHO-VigiAccess. Por un lado, confirmamos los efectos adversos existentes y potenciales asociados con los antagonistas de andrógenos analizados. Por otro lado, analizamos la posible dirección de futuras investigaciones, apoyando así la necesidad de que los tratamientos estén mejor sustentados por el conocimiento científico.

Anticonceptivos. **Accidente cerebrovascular e infarto de miocardio con la anticoncepción hormonal contemporánea: estudio de cohorte prospectivo a nivel nacional**

(Stroke and myocardial infarction with contemporary hormonal contraception: real-world, nationwide, prospective cohort study)

Hassan HG, Løkkegaard E, Kragholm K, Granger C, Lykkemark A, Mørch LS, Torp-Pedersen C, et al

BMJ, 2025; 388. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj-2024-082801>

Traducido por Salud y Fármacos, Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (2)

Tags: anticonceptivos y accidente cerebrovascular, riesgos cardiovasculares graves de anticonceptivos, reacciones adversas del uso de anticonceptivos contemporáneos, riesgo de ictus isquémico e infarto de miocardio en mujeres danesas que utilizaron anticonceptivos

Resumen

Objetivo: Evaluar la asociación entre el uso de anticonceptivos hormonales contemporáneos y el riesgo de ictus isquémico e infarto de miocardio incidentes.

Diseño: Estudio de cohorte prospectivo, a nivel nacional, mediante el uso de registros nacionales.

Ubicación: Dinamarca

Participantes: Todas las mujeres de 15 a 49 años residentes en Dinamarca entre 1996 y 2021, sin antecedentes de trombosis arterial o venosa, uso de antipsicóticos, cáncer, trombofilia, enfermedades hepáticas, renales, síndrome de ovario poliquístico, endometriosis, tratamientos de fertilidad, uso de terapia hormonal, ooforectomía e histerectomía.

Medidas principales de resultado: Diagnóstico inicial de ictus isquémico o infarto de miocardio al momento del alta.

Resultados: Entre 2.025.691 mujeres seguidas durante 22.209.697 años-persona, se registraron 4.730 ictus isquémicos y 2.072 infartos de miocardio. (Ver Cuadro 1)

En comparación con el no uso, el uso actual de anticonceptivos orales combinados se asoció con una razón ajustada de tasas de 2,0 (1,9 a 2,2) para ictus isquémico y 2,0 (1,7 a 2,2) para infarto de miocardio. Esto corresponde a una diferencia de tasas estandarizadas de 21 (18 a 24) ictus isquémicos adicionales y 10 (7 a 12) infartos de miocardio adicionales por cada 100.000 años-persona.

En comparación con el no uso, el uso actual de píldoras con solo progestágeno se asoció con una razón ajustada de tasas de 1,6 (1,3 a 2,0) para ictus isquémico y 1,5 (1,1 a 2,1) para infarto de miocardio, lo que equivale a 15 (6 a 24) ictus isquémicos adicionales y 4 (1 a 9) infartos de miocardio adicionales por cada 100.000 años-persona.

Cuadro 1. Tasas estandarizadas de ictus isquémico e infarto de miocardio por 100.000 años-persona según tipo de anticonceptivo utilizado, a partir de registros nacionales daneses (entre 1996 y 2021), de mujeres entre 15 y 49 años con diagnóstico inicial de ictus isquémico o infarto de miocardio al momento del alta.

Tipo de anticonceptivo utilizado	Tasa estandarizada de *ictus isquémico por 100.000 años-persona (**IC del 95%)	Tasa estandarizada de infarto de miocardio por 100.000 años-persona (**IC del 95%)
No utilización	18 (18 a 19)	8 (8 a 9)
Dispositivo intrauterino	23 (17 a 29)	11 (7 a 16)
Píldoras con solo progestágeno	33 (25 a 44)	13 (8 a 19)
Anticonceptivos orales combinados	39 (36 a 42)	18 (16 a 20)

Fuente: Elaborado, traducido y adaptado por Salud y Fármacos con los resultados de investigación de Hassan, HG et al en el estudio: Stroke and myocardial infarction with contemporary hormonal contraception: real-world, nationwide, prospective cohort study. BMJ, 2025; 388. *ictus: Accidente cerebrovascular; **IC: Intervalo de Confianza

También se observó un mayor riesgo trombótico arterial con el uso del anillo vaginal combinado (razón ajustada de tasa de incidencia de 2,4 (1,5 a 3,7) para ictus isquémico y 3,8 (2,0 a 7,3) para infarto de miocardio, el parche (3,4 [1,3 a 9,1] y ningún infarto de miocardio) y el implante solo con progestágeno (2,1 [1,2 a 3,8] y ≤ 3 infartos de miocardio), mientras que no se observó aumento de riesgo con el dispositivo intrauterino solo con progestágeno (1,1 (1,0 a 1,3) para ictus isquémico y 1,1 (0,9 a 1,3) para infarto de miocardio).

Conclusiones: El uso de los anticonceptivos contemporáneos de estrógeno-progestina y solo progestágeno se asoció con un mayor riesgo de ictus isquémico y, en algunos casos, infarto de miocardio, excepto para el dispositivo intrauterino que libera levonorgestrel, que no se asoció con ninguno de los dos resultados.

Aunque los riesgos absolutos fueron bajos, los clínicos deben considerar el riesgo potencial de trombosis arterial en su evaluación de los beneficios y riesgos al prescribir un método anticonceptivo hormonal.

Anticonceptivos. Riesgo de tromboembolismo venoso y uso de anticoncepción hormonal contemporánea (*Contemporary Hormonal Contraception and Risk of Venous Thromboembolism*)

Hassan HG, Mørch LS, Løkkegaard E, Kragholm K, Lykkemark A, Torp-Pedersen C, et al.

JAMA. 2025;333(15):1358-1361. doi:10.1001/jama.2024.28778

<https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2830130>

Traducido por FEMEBA y editado por Salud y Fármacos

Tags: anticoncepción hormonal relacionada con tromboembolismo venoso (TEV), combinación de estrógeno y progestina relacionado con riesgo de TEV, anticonceptivos duales y embolia

La anticoncepción hormonal es un factor de riesgo reconocido de tromboembolia venosa (TEV), y el riesgo se ve influenciado por la dosis de estrógeno y el tipo de progestina. Sin embargo, hay que hacer más investigación para entender el riesgo de TEV con formulaciones más nuevas que contienen estrógeno en dosis bajas, progestinas novedosas y estrógeno bioidéntico.

Objetivo: Este estudio analizó el riesgo de TEV que conllevan los anticonceptivos hormonales contemporáneos.

Métodos: Utilizando los registros nacionales daneses, realizamos un estudio de cohorte a nivel nacional que incluyó a todas las mujeres de 15 a 49 años sin antecedentes de trombosis, cáncer, trombofilia, enfermedad hepática o renal, tratamiento de infertilidad, terapia hormonal, ooforectomía, histerectomía, síndrome de ovario poliquístico y endometriosis.

Se realizó un seguimiento de las mujeres desde el 1 de enero de 2011 o a partir de su 15vo cumpleaños, hasta el 1 de julio de 2021, o cuando emigraron, fallecieron o sufrieron uno de los eventos incluidos en los criterios de exclusión.

El criterio primario de evaluación fue un primer diagnóstico de trombosis venosa profunda de miembros inferiores o embolia

pulmonar. En un análisis de sensibilidad, incluimos exclusivamente los diagnósticos de TEV confirmados por imágenes o por haber accedido a anticoagulantes de venta bajo prescripción.

El uso de anticonceptivos se determinó a través de las recetas surtidas, e incluían píldoras con estrógeno y progestina (píldoras combinadas), anillos vaginales, parches, píldoras solo con progestina, dispositivos intrauterinos (DIU), implantes e inyecciones.

El tiempo de exposición se calculó a partir de las dosis diarias compradas para el caso de los anticonceptivos de acción corta; para los métodos de acción prolongada, se estimó en un año menos que la duración máxima aprobada. Las mujeres fueron censuradas temporalmente durante el embarazo y la cirugía.

La regresión de Poisson proporcionó índices de TEV ajustados por edad, tiempo calendario, educación, hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia, fibrilación/aleteo auricular, trastornos conectivos sistémicos, poliartropatías inflamatorias, enfermedades inflamatorias intestinales y esclerosis múltiple.

Los índices absolutos y las diferencias de índices se estandarizaron de acuerdo con la distribución de estos factores en toda la cohorte. La significancia estadística se definió como un IC del 95 % bilateral que no cruzaba la hipótesis nula.

Resultados

Entre 1.397.235 mujeres a las que se dio seguimiento para representar los 8.455.601 personas-año, se produjeron 2.691 TEV. (Cuadro 1).

Cuadro 1. Tasas estandarizadas de TEV por 10.000 años-persona según tipo de anticonceptivo hormonal, a partir de registros nacionales daneses (enero 2011 a julio 2021), de mujeres entre 15 y 49 años con diagnóstico de TEV confirmado por imágenes o que accedieron a anticoagulantes de venta bajo prescripción.

Tipo de anticonceptivo utilizado	Tasa estandarizada de *TEV por 10.000 años -persona, ** IC 95%
No utilización	2,0 (1,9-2,1)
***DIU	2,1 (1,7-2,6)
Implantes	3,4 (1,7-6,3)
Píldoras progestina sola	3,6 (2,8-4,7)
Anillos vaginales	8,0 (4,6-12,8)
Parches	8,1 (1,5-25,1)
Píldoras combinadas	10,0 (9,2-10,9)
Inyecciones	11,9 (4,4 -25,6)

Fuente: Elaborado, traducido y adaptado por Salud y Fármacos con los resultados de investigación de Hassan, HG et al en el estudio: Contemporary Hormonal Contraception and Risk of Venous Thromboembolism. *JAMA*. 2025;333(15):1358-1361.

*TEV: Tromboembolismo Venoso; **IC: Intervalo de Confianza;

***DIU: Dispositivo Intrauterino

En comparación con la falta de uso, las razones de las tasas de TEV fueron 4,6 (IC del 95 %, 4,2-5,0) para las píldoras combinadas, 4,5 (IC del 95 %, 3,1-6,5) para los anillos vaginales, 5,0 (IC del 95 %, 2,1-12,0) para los parches, 1,8 (IC del 95 %, 1,4-2,3) para las píldoras de progestina sola, 1,0 (IC del 95 %, 0,8-1,1) para los DIU, 2,4 (IC del 95 %, 1,4-4,0) para los implantes y 5,7 (IC del 95 %, 3,5-9,3) para las inyecciones.

Los TEV adicionales por cada 10.000 años-persona fueron 8,0 (IC del 95 %, 7,2 a 8,7) para las píldoras combinadas frente a la no utilización; 6,0 (IC del 95 %, 2,1 a 9,8) para los anillos vaginales; 6,1 (IC del 95 %, -3,6 a 15,8) para los parches; 1,6 (IC del 95 %, 0,7 a 2,6) para las píldoras de solo progestina; 0,1 (IC del 95 %, -0,3 a 0,6) para los DIU; 1,4 (IC del 95 %, -0,7 a 3,5)

para los implantes y 9,9 (IC del 95 %, 0,5 a 19,3) para las inyecciones.

El exceso de TEV por 10.000 años-persona varió según la formulación de la píldora combinada desde 3,0 (IC del 95 %, -1,8 a 7,7) para las píldoras de estrógeno de 20µg con levonorgestrel, hasta 14,2 (IC del 95 %, 9,2 a 19,3) para las píldoras combinadas que contenían progestinas de tercera generación.

Las píldoras con estradiol bioidéntico también mostraron mayores tasas de TEV. Las asociaciones persistieron cuando se consideraron exclusivamente los diagnósticos confirmados de TEV.

Se disponía de datos sobre el índice de masa corporal y el tabaquismo de 347.654 mujeres (2,159.859 años-persona, 771 TEV). Se disponía de antecedentes familiares de 1,067.866 mujeres (6,759.035 años-persona, 2.483 TEV). Las asociaciones se mantuvieron constantes después de ajustar por IMC, el tabaquismo y los antecedentes familiares.

Conclusión

El estudio mostró una variación en el riesgo de tromboembolia venosa (TEV) entre las usuarias de diferentes tipos de anticonceptivos hormonales, con tasas más altas para las píldoras combinadas, especialmente las que contienen progestinas de tercera generación, y ninguna diferencia significativa en el riesgo para los DIU en relación con la falta de uso.

La variación en el riesgo de TEV entre los productos subraya la importancia del asesoramiento anticonceptivo personalizado.

En el caso de los parches e implantes, el aumento del riesgo de TEV fue incierto debido a la escasez de datos.

Las limitaciones del estudio incluyeron que a pesar de todos los controles podría haber quedado algún factor de confusión residual y que la generalización externa podría verse limitada por la homogeneidad de la población del estudio y el perfil de estado de salud.

Anticonceptivos. Eventos adversos asociados con el uso de métodos anticonceptivos orales

(Eventos adversos asociados ao uso de métodos contraceptivos orais)

Focopublicacoes, 19 de marzo 2025

<https://ojs.focopublicacoes.com.br/foco/article/view/7795>

Traducido por Salud y Fármacos, Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (2)

Tags: anticonceptivos orales combinados producen efectos adversos, riesgos de anticonceptivos orales, efectos adversos del uso de anticonceptivos, cambios de ánimo relacionados con consumo de anticonceptivos orales

Los anticonceptivos orales combinados, compuestos por estrógeno y progesterona, son opciones anticonceptivas efectivas para las mujeres, pero merecen una evaluación individualizada porque conllevan riesgos y efectos adversos.

Este estudio tiene como objetivo investigar los eventos adversos asociados con el uso de anticonceptivos orales.

Se trata de una revisión de la literatura que utilizó las plataformas de la Biblioteca Científica Electrónica en Línea (SciELO) y la Biblioteca Nacional de Medicina (PubMed) para identificar los estudios publicados entre 2019 y 2024.

Los resultados indican una asociación significativa entre el uso de anticonceptivos orales y efectos adversos como náuseas, dolores de cabeza, cambios de ánimo, aumento de la presión arterial y disminución de la libido. Además, se identificó un mayor riesgo de condiciones graves, como trombosis venosa profunda (TVP) y accidente cerebrovascular.

Estos hallazgos refuerzan la importancia de hacer una evaluación médica cuidadosa para elegir el método anticonceptivo más adecuado, considerando las características y la salud de cada mujer. Por lo tanto, es importante mitigar los riesgos del uso mediante una orientación precisa y un acceso responsable.

La falta de conciencia sobre los beneficios y riesgos, combinada con el uso indiscriminado de estos medicamentos, puede aumentar los efectos adversos y comprometer la salud de las usuarias.

Antidepresivos. Estudios observacionales confirman los resultados de ensayos que indican que los antidepresivos duplican los suicidios (*Observational Studies Confirm Trial Results That Antidepressants Double Suicides*)

Peter C. Göttsche

Mad in America, Science, Psychiatry and Social Justice; Feb 8, 2025

<https://www.madinamerica.com/2025/02/observational-studies-confirm-trial-results-that-antidepressants-double-suicides/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (2)*

Tags: antidepresivos se asocian a mayor riesgo de suicidio, antidepresivos duplican el riesgo de suicidio, efectos secundarios graves de los antidepresivos, riesgo de suicidio menores de 25 años, suicidio en adultos asociado al consumo de antidepresivos, estudios observacionales sobre suicidio relacionado con antidepresivos, aumento de suicidio en personas que consumen antidepresivos

Establecer si una persona se ha suicidado o ha intentado suicidarse, en casi todos los casos, debería ser relativamente fácil. Sin embargo, como ocurre con muchos otros aspectos de la psiquiatría, esta determinación puede ser negociada, oscurecida e influenciada por conflictos de interés de tipo comercial [1].

Ensayos aleatorizados

Se han eliminado muchos suicidios e intentos de suicidio de los informes de los ensayos aleatorizados que se han publicado, y estas omisiones están sesgadas, favoreciendo a los fármacos sobre el placebo [1-3]. Por lo tanto, los metaanálisis de eventos suicidas basados en informes publicados subestiman el riesgo de suicidio atribuible a los fármacos antidepresivos.

Cabría pensar que el suicidio es un criterio de valoración estricto, y que los análisis que hacen los reguladores de los informes de estudios clínicos que les entregan los fabricantes son confiables, pero no es así.

Thomas Laughren, funcionario de la FDA, fue responsable del metaanálisis de 2006 que incluyó a 100.000 participantes en ensayos de medicamentos para la depresión controlados con placebo [4]. Cinco años antes, había publicado un artículo [5], también usando datos de la FDA, donde la tasa de suicidio de los pacientes asignados aleatoriamente a medicamentos para la depresión fue 10 veces más alta que lo que informó cuando la FDA fue cuestionada sobre el tema del suicidio [4].

En su artículo de 2001, Laughren no comentó un hecho sorprendente, que la tasa de suicidio fue cuatro veces mayor con el medicamento que con placebo, que fue una diferencia estadísticamente significativa ($P = 0,03$, mi cálculo). Cuando Laughren dejó la FDA tras haber ocultado el problema del suicidio, fundó Laughren Psychopharm Consulting, de la que él mismo fue director [1].

La FDA informó que los medicamentos para la depresión aumentaron significativamente la conducta suicida (preparación para el suicidio o algo peor) en pacientes menores de 25 años (*odds ratio* [OR]: 2,30; $p = 0,04$) [4]. En pacientes mayores de 24 años, no se observó dicha relación (OR: 0,87; $p = 0,48$). Sin embargo, el extenso metaanálisis de la FDA no es fiable. La

FDA, a sabiendas de que previamente las empresas la habían engañado en relación con los eventos suicidas [1], pidió a las empresas que evaluaran los posibles eventos adversos relacionados con el suicidio que ocurrieron durante los ensayos y remitieran la información a la FDA. A la FDA le convenía aceptar que la evidencia que le proporcionarían sería probablemente errónea, ya que reduciría su riesgo de ser acusada por haber cometido un error al aprobar los medicamentos.

He demostrado que el metaanálisis de la FDA subestimó gravemente el riesgo de suicidio [1]. En dicho análisis, que incluyó a 52.960 pacientes tratados con medicamentos antidepresivos, solo se registraron cinco suicidios. Sin embargo, un memorando interno de Lilly de 1990 describía nueve suicidios entre 6.993 participantes en ensayos clínicos tratados con *fluoxetina* [6], y en un metaanálisis de 1995 se reportaron cinco suicidios en pacientes que tomaban *paroxetina*, de un total de solo 2.963 participantes [7]. Y estos son solo dos de los 18 medicamentos que la FDA incluyó en su metaanálisis de ensayos controlados con placebo. Una de las razones para esta discrepancia es que la FDA solo incluyó los eventos que ocurrieron durante la fase aleatorizada de los ensayos.

También existen problemas con los grupos placebo. GlaxoSmithKline, Eli Lilly y Pfizer, añadieron casos de suicidio o intentos de suicidio al grupo placebo, aunque no se produjeron mientras los pacientes estaban aleatorizados a placebo [8]. Algunos de estos eventos ocurrieron en el período de preinclusión, antes de que los pacientes fueran aleatorizados, mientras que otros sucedieron en el grupo que recibió el fármaco activo una vez finalizada la fase aleatorizada. Esto constituye un fraude grave.

Una tercera razón por la que la FDA subestimó gravemente el riesgo de suicidio es que los análisis solo incluyeron la fase aleatorizada, no los períodos de seguimiento. El efecto de esta decisión quedó claramente demostrado en el caso de la *sertralina*, comercializada por Pfizer. En un metaanálisis, Pfizer encontró un cociente de riesgos de 0,52 para eventos de suicidio en adultos tratados con sertralina, al omitir todos los eventos que ocurrieron más de 24 horas después de la finalización de la fase aleatorizada [9]. Cuando Pfizer incluyó los eventos ocurridos durante un seguimiento de 30 días, se observó un aumento de los eventos de suicidio, con un cociente de riesgos de 1,47.

Es importante incluir los eventos suicidas que ocurren después de la fase aleatorizada, ya que esto refleja lo que sucede en la vida real, pues los pacientes dejarán de tomar los medicamentos en

algún momento, lo que aumenta el riesgo de suicidio debido al síndrome de abstinencia [1].

En 2019, investigadores independientes volvieron a analizar los datos de la FDA e incluyeron los daños ocurridos durante el seguimiento [10-12]. Al igual que otros investigadores, descubrieron que los eventos suicidas habían sido manipulados; por ejemplo, eliminaron dos suicidios que se habían asignado erróneamente al grupo placebo en los ensayos con *paroxetina* [11]. En la población adulta informaron el doble de suicidios en los grupos activos que en los grupos placebo, con un *odds ratio* de 2,48 (IC del 95 %: 1,13 a 5,44; es decir, el resultado fue estadísticamente significativo). En marcado contraste, el análisis de la FDA no encontró un mayor riesgo de suicidio en adultos (véase más arriba).

Por lo tanto, los ensayos aleatorizados muestran que los fármacos antidepresivos aumentan el riesgo de suicidio tanto en niños como en adultos.

Seguimiento a largo plazo de ensayos aleatorizados

El seguimiento a largo plazo de los ensayos aleatorizados confirma que los fármacos antidepresivos aumentan los suicidios. Baldessarini et al. revisaron 17 ensayos y hallaron que la incidencia de ideación suicida por cada 100 personas-año fue de 3,77 (IC del 95%: 3,07 a 4,31) en los grupos que recibieron los fármacos y de 1,69 (IC del 95%: 1,21 a 2,38) en los grupos placebo [13]. Cuando los intervalos de confianza están tan separados y no se superponen, la diferencia es estadísticamente significativa.

El análisis del número de eventos arroja un resultado similar. Se registraron 134 frente a 36 eventos en 3.086 frente a 2.372 pacientes. En cuanto a intentos de suicidio o suicidio, el número de eventos fue de 42 (1,4%) frente a 10 (0,4%).

Cabe mencionar que la tasa de suicidio observada en los ensayos fue siete veces mayor que la obtenida en muestras clínicas de pacientes con trastorno depresivo mayor, y la proporción de intentos/suicidios de 2,5 fue mucho menor que en las muestras clínicas (aproximadamente 5), lo que sugiere que letalidad de los intentos de suicidio fue mayor durante los ensayos. Este hallazgo concuerda con otras observaciones. Los suicidios causados por fármacos antidepresivos a menudo ocurren sin previo aviso y se suele utilizar un método violento, por ejemplo, ahorcamiento, disparos o saltos delante de un tren, lo que prácticamente garantiza el éxito del intento de suicidio [2,14]. La estrategia más común es tomar una sobredosis de pastillas, que a menudo indica que se trata de una solicitud de ayuda.

La razón por la que los suicidios entre los que toman pastillas antidepresivas suelen incluir métodos violentos es que estos medicamentos pueden causar acatisia. El suicidio, la violencia y el homicidio con pastillas antidepresivas y otros fármacos psiquiátricos están fuertemente asociados con la acatisia [15-18], que es un estado de extrema inquietud y agitación interna. Literalmente significa que uno no puede quedarse quieto. Es posible que sienta la necesidad de tamborilear con los dedos, inquietarse, menear las piernas o caminar de un lado a otro sin parar. La acatisia no tiene por qué ser visible, pero puede causar tormento interno con ansiedad extrema. Aunque la acatisia es uno de los síntomas más peligrosos que existen, los psiquiatras a

menudo la pasan por alto o la desestiman. Un libro de texto denomina a los síntomas clave de la acatisia "depresión agitada"[19].

Los estudios revisados por Baldessarini et al. presentaban un sesgo en contra del placebo [13]. En este tipo de ensayos, los pacientes casi siempre están tomando un fármaco antidepresivo antes de ser aleatorizados. Esto implica que los pacientes asignados al grupo placebo están expuestos a efectos de abstinencia, lo cual incrementa el riesgo de acatisia. Por lo tanto, se esperaría que el riesgo de suicidio fuera aún mayor que el reportado por los autores.

Estudios observacionales

Muchos estudios observacionales sobre el riesgo de suicidio son altamente engañosos y algunos incluso rozan el fraude, ya que autores con conflictos de intereses se han empeñado en demostrar que los fármacos antidepresivos no aumentan el riesgo de suicidio [1]. Sin embargo, dado que los ensayos aleatorizados también presentan deficiencias y no reflejan lo que sucede en la práctica clínica, cuando los pacientes están menos controlados, conviene considerar también los estudios observacionales.

El metaanálisis más fiable que he visto es de 2021 y sus métodos son ejemplares [20]. Los autores incluyeron estudios de cohortes y de casos y controles que involucraron a los antidepresivos más recientes, en todas las indicaciones, con resultados suicidas, y realizaron varios análisis de sensibilidad.

Los autores incluyeron 19 estudios sobre depresión y ocho sobre otras indicaciones, con un total de 1,45 millones de adultos. Los resultados de los estudios se relacionaron estrechamente con los conflictos de interés de tipo financiero de sus autores clave ($p < 0,001$). Los estudios sobre depresión de autores sin conflictos de intereses informaron significativamente más suicidios con fármacos antidepresivos (cociente de riesgos [CR]: 1,94; intervalo de confianza del 95 %: 1,46 a 2,59). Para el suicidio o el intento de suicidio, el riesgo relativo fue de 2,02 (1,66 a 2,46).

Estos autores también publicaron información muy preocupante sobre el ecosistema que influye en la posibilidad de publicar en revistas psiquiátricas [21]. Utilizando la información de 27 estudios, demostraron que los estudios que reportan resultados desfavorables (mayor riesgo de suicidio con la exposición a antidepresivos) tienen menos probabilidades de ser publicados en revistas psiquiátricas; los autores principales que tienen conflictos de interés de tipo financiero reportan resultados más favorables, y sus estudios se publican en las revistas psiquiátricas más prestigiosas.

El último metaanálisis de estudios observacionales previo al suyo fue publicado por Barbui et al en 2009 [22], y presenta varias deficiencias. Solo incluyó estudios con Inhibidores Selectivos de Recaptación de Serotonina (ISRS) y solo pacientes con depresión, y todos los estudios incluían a autores principales con conflictos de intereses [20]. Estos seis estudios (descritos como ocho, pero dos de ellos parecían haber sido replicados por los mismos autores), también se incluyeron en el metaanálisis de 2021.

Barbui et al. informaron que la exposición a los ISRS aumentó los suicidios en adolescentes (*odds ratio* [OR]: 5,81 [OR]: 1,57-

21,51) y los suicidios o intentos de suicidio (OR: 1,92 [OR: 1,51-2,44]). En adultos, estas estimaciones fueron de 0,66 [OR: 0,52-0,83] y 0,57 [OR: 0,47-0,70], respectivamente, lo que indica un efecto protector de los ISRS.

Conclusiones

Los fármacos antidepresivos duplican el riesgo de suicidio, tanto en niños como en adultos. En cambio, la psicoterapia puede reducir a la mitad el riesgo de suicidio en los pacientes con mayor riesgo, es decir, aquellos hospitalizados tras un intento de suicidio [25].

Un metaanálisis de ensayos clínicos de 2024 utilizó un criterio de valoración combinado: intentos de suicidio, suicidio u otros eventos adversos psiquiátricos graves (es decir, visita a urgencias psiquiátricas u hospitalización psiquiátrica) [26], este metaanálisis demostró que la psicoterapia fue superior a los fármacos antidepresivos (*odds ratio* [OR]: 0,45 [0,30 a 0,67], $p = 0,001$); que el tratamiento combinado con fármacos antidepresivos fue mejor que el uso de fármacos solos (OR: 0,74 [0,56 a 0,96], $p = 0,03$); y que el tratamiento combinado fue peor que el uso de psicoterapia sola (OR: 1,96 [1,20 a 3,20], $p = 0,012$).

El efecto de los fármacos antidepresivos sobre la depresión es considerablemente inferior [27-29] al efecto mínimo que se puede percibir en la escala de Hamilton para la depresión [30], y un 12 % más de pacientes abandonan el tratamiento con fármacos que con placebo ($P < 0,000,01$) por cualquier motivo [31]. Dado que los pacientes valoran el equilibrio entre los beneficios y los daños de los fármacos al decidir si permanecen en el ensayo o lo abandonan, esto indica que el efecto global del fármaco es negativo.

Los fármacos antidepresivos no funcionan para la depresión y aumentan la incidencia del desenlace más temido, el suicidio. No puedo llegar a otra conclusión que la de que estos fármacos no se deben utilizar para la depresión. Los pacientes con depresión deben recibir tratamiento con psicoterapia y otras intervenciones psicosociales. Como era de esperar, la psicoterapia tiene un efecto duradero que, a largo plazo, claramente supera el efecto de los fármacos antidepresivos [32-37].

Al preguntar a los pacientes qué prefieren, seis veces más de ellos prefieren la psicoterapia a las pastillas [38], pero obtienen exactamente lo contrario. En Suecia, la Junta Nacional de Salud recomienda que a todos los adultos con depresión leve a moderadamente grave se les ofrezca psicoterapia, pero solo el 1% la recibe [39].

Nota: Mad in America aclara que alberga blogs de un grupo diverso de escritores y que sus publicaciones están diseñadas para servir como foro público para debatir, en términos generales, sobre la psiquiatría y sus tratamientos. Resalta que las opiniones expresadas son responsabilidad de los autores.

Referencias:

- Götzsche PC. Deadly psychiatry and organised denial. Copenhagen: People's Press; 2015.
- Hughes S, Cohen D, Jaggi R. Differences in reporting serious adverse events in industry sponsored clinical trial registries and journal articles on antidepressant and antipsychotic drugs: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2014;4:e005535.
- Götzsche PC, Healy D. [Restoring the two pivotal fluoxetine trials in children and adolescents with depression](#). *Int J Risk Saf Med* 2022;33:385-408.
- Laughren TP. Overview for December 13 Meeting of Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee (PDAC). FDA 2006; Nov 16.
- Laughren TP. The scientific and ethical basis for placebo-controlled trials in depression and schizophrenia: an FDA perspective. *Eur Psychiatry* 2001;16:418-23.
- Eli Lilly memo. Suicide Report for BGA. Bad Homburg. 1990 Aug 3.
- Montgomery SA, Dunner DL, Dunbar GC. Reduction of suicidal thoughts with paroxetine in comparison with reference antidepressants and placebo. *Eur Neuropsychopharmacol* 1995;5:5-13.
- Healy D. Did regulators fail over selective serotonin reuptake inhibitors? *BMJ* 2006;333:92-5.
- Vanderburg DG, Batzar E, Fogel I, et al. A pooled analysis of suicidality in double-blind, placebo-controlled studies of sertraline in adults. *J Clin Psychiatry* 2009;70:674-83.
- Hengartner MP, Plöderl M. Newer-generation antidepressants and suicide risk in randomized controlled trials: a re-analysis of the FDA database. *Psychother Psychosom* 2019;88:247-8.
- Hengartner MP, Plöderl M. Reply to the Letter to the Editor: "Newer-Generation Antidepressants and Suicide Risk: Thoughts on Hengartner and Plöderl's ReAnalysis." *Psychother Psychosom* 2019;88:373-4.
- Plöderl M, Hengartner MP, Bschor T, et al. Commentary to „antidepressants and suicidality: A re-analysis of the re-analysis“. *J Affect Dis* 2020;273:252-3.
- Baldessarini RJ, Lau WK, Sim J, et al. Suicidal risks in reports of long-term controlled trials of antidepressants for major depressive disorder II. *Int J Neuropsychopharmacol* 2017;20:281-4.
- Breggin PR. Brain-disabling treatments in psychiatry: drugs, electroshock, and the psychopharmaceutical complex. New York: Springer; 2008.
- Whitaker R. Mad in America. Cambridge: Perseus Books Group; 2002.
- Crowner ML, Douyon R, Convit A, et al. Akathisia and violence. *Psychopharmacol Bull* 1990;26:115-7.
- Medawar C. The antidepressant web – marketing depression and making medicines work. *Int J Risk & Saf Med* 1997;10:75-126.
- Moncrieff J, Cohen D, Mason JP. The subjective experience of taking antipsychotic medication: a content analysis of Internet data. *Acta Psychiatr Scand* 2009;120:102-11.
- Videbech P, Kjølbjerg M, Sørensen T, Vestergaard P (red.). *Psykiatri. En lærebog om voksnes psykiske sygdomme*. København: FADL's Forlag; 2018, page 119.
- Hengartner MP, Amendola S, Kaminski JA, et al. Suicide risk with selective serotonin reuptake inhibitors and other new-generation antidepressants in adults: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Epidemiol Community Health* 2021;75:523-30.
- Plöderl M, Amendola S, Hengartner MP. Observational studies of antidepressant use and suicide risk are selectively published in psychiatric journals. *J Clin Epidemiol* 2023;162:10-8.
- Barbui C, Esposito E, Cipriani A. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of suicide: a systematic review of observational studies. *CMAJ* 2009;180:291-7.
- Dragioti E, Solmi M, Favaro A, et al. Association of antidepressant use with adverse health outcomes: a systematic umbrella review. *JAMA Psychiatry* 2019;76:1241-55.
- Götzsche PC. [Critical psychiatry textbook](#). Copenhagen: Institute for Scientific Freedom; 2022 (freely available).
- Götzsche PC, Götzsche PK. Cognitive behavioural therapy halves the risk of repeated suicide attempts: systematic review. *J R Soc Med* 2017;110:404-10.
- Zainal NH. Is combined antidepressant medication (ADM) and psychotherapy better than either monotherapy at preventing suicide

- attempts and other psychiatric serious adverse events for depressed patients? A rare events meta-analysis. *Psychol Med* 2024;54:457-72.
27. Jakobsen JC, Katakam KK, Schou A, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors versus placebo in patients with major depressive disorder. A systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *BMC Psychiatry* 2017;17:58.
 28. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, et al. Initial severity and antidepressant benefits: A meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 2008;5:e45.
 29. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2018;391:1357-66.
 30. Leucht S, Fennema H, Engel R, et al. What does the HAM-D mean? *J Affect Disord* 2013;148:243-8.
 31. Sharma T, Guski LS, Freund N, et al. Drop-out rates in placebo-controlled trials of antidepressant drugs: A systematic review and meta-analysis based on clinical study reports. *Int J Risk Saf Med* 2019;30:217-32.
 32. McPherson S, Hengartner MP. Long-term outcomes of trials in the National Institute for Health and Care Excellence depression guideline. *BJPsych Open* 2019;5:e81.
 33. Spielmanns GI, Berman MI, Usitalo AN. Psychotherapy versus second-generation antidepressants in the treatment of depression: a meta-analysis. *J Nerv Ment Dis* 2011;199:142-9.
 34. Cuijpers P, Hollon SD, van Straten A, et al. Does cognitive behaviour therapy have an enduring effect that is superior to keeping patients on continuation pharmacotherapy? A meta-analysis. *BMJ Open* 2013;26:3(4).
 35. Shedler J. The efficacy of psychodynamic psychotherapy. *Am Psychol* 2010;65:98-109.
 36. Furukawa TA, Shinohara K, Sahker E, et al. Initial treatment choices to achieve sustained response in major depression: a systematic review and network meta-analysis. *World Psychiatry* 2021;20:387-96.
 37. Amick HR, Gartlehner G, Gaynes BN, et al. Comparative benefits and harms of second generation antidepressants and cognitive behavioral therapies in initial treatment of major depressive disorder: systematic review and metaanalysis. *BMJ* 2015;351:h6019.
 38. Priest RG, Vize C, Roberts A, et al. Lay people's attitudes to treatment of depression: results of opinion poll for Defeat Depression Campaign just before its launch. *BMJ* 1996;313:858-9.
 39. Heldmark T. [Alternativ behandling mot depression används för lite](#). Sveriges Radio 2020; Aug 24.

Los antidepresivos explican el riesgo de diabetes tipo 2 en las personas con trastorno depresivo mayor

(*Antidepressants account for the causal effect of major depressive disorder on type 2 diabetes*)

Baranova A, Liu D, Sun W, Xu C, Chen M, Cao H, Zhang F. et al.

Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2025 Jan 10;136:111164. doi: 10.1016/j.pnpbp.2024.111164.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S027858462400232X>

Traducido por Salud y Fármacos, *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (2)

Tags: mayor riesgo de desarrollar diabetes en pacientes tratados con antidepresivos, tratamiento farmacológico para la depresión mayor aumenta el riesgo de diabetes, exposición a antidepresivos y riesgo de diabetes tipo 2

Resumen

Antecedentes. Los pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM) enfrentan un riesgo elevado de desarrollar diabetes tipo 2 (DT2). Sin embargo, sigue sin estar claro si este aumento del riesgo se debe a la enfermedad en sí misma o a los efectos secundarios de los antidepresivos.

Objetivo. Investigar el efecto general del TDM y de la exposición a antidepresivos, así como el riesgo de cada uno de estos factores de forma independiente, en el riesgo de desarrollar DT2.

Métodos. Se utilizaron bases de datos de estudios de asociación del genoma completo para hacer los análisis de aleatorización mendeliana (MR) y el análisis multivariable de la MR (MVMR), incluyendo los de TDM (N = 500,199), antidepresivos (N = 175,161) y DT2 (N = 933,970). Se utilizó un análisis de

colocalización bayesiana para conocer la variación genética compartida entre la TDM, antidepresivos y la DT2.

Resultados. Encontramos que tanto el TDM (OR: 1,15, IC: 1,03–1,30, P = 0,016) como los antidepresivos (OR: 1,37, IC: 1,22–1,53, P = 2,75E-08) tienen efectos causales generales sobre el riesgo de DT2. La DT2 se asoció con el riesgo de uso de antidepresivos (OR: 1,08, IC: 1,06–1,11, P = 8,80E-10), no se asoció con el riesgo de TDM (OR: 1,00, IC: 0,98–1,01, P = 0,661). Nuestro análisis MVMR mostró que el uso de antidepresivos se asocia con un mayor riesgo de DT2 (OR: 1,21, IC: 1,07–1,37, P = 7.19E-04), mientras que el TDM no está vinculado al riesgo de DT2 (OR: 1,01, IC: 0,86–1,18, P = 0.799). El análisis de colocalización identificó dos loci genéticos compartidos entre los antidepresivos y la DT2.

Conclusiones. El elevado riesgo de DT2 en pacientes con TDM se debe principalmente al uso de antidepresivos. Estos hallazgos enfatizan la importancia de considerar el impacto de los antidepresivos sobre la salud metabólica en individuos con TDM.

Uso de antidepresivos y deterioro cognitivo en pacientes con demencia: un estudio de cohorte nacional

(*Antidepressant use and cognitive decline in patients with dementia: a national cohort study*)

Minjia Mo, Tamar Abzhandadze, Minh Tuan Hoang, Simona Sacuiu, Pol Grau Jurado, Joana B. Pereira, Luana Naia, et al.

BMC Medicine, 2025;23: 82 (2025)

<https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-025-03851-3>

Traducido por Salud y Fármacos, *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (2)

Tags: antidepresivos y deterioro cognitivo en demencia, uso de antidepresivos en pacientes con demencia, efectos de los ISRS en la función cognitiva de pacientes con demencia, estudio de cohorte

sobre antidepresivos y demencia, riesgo de demencia grave por antidepresivos, *escitalopram* y deterioro cognitivo acelerado, riesgos del uso de antidepresivos en pacientes con demencia

Resumen

Antecedentes. La demencia se asocia con síntomas psiquiátricos, pero los efectos de los antidepresivos sobre la función cognitiva en pacientes con demencia están poco estudiados.

Nuestro objetivo fue investigar la asociación entre los antidepresivos y el deterioro cognitivo en pacientes con demencia, así como el riesgo de demencia grave, fracturas y muerte, según la clase de antidepresivo, el medicamento y la dosis.

Métodos: Este es un estudio de cohorte nacional. Se incluyó a los pacientes con demencia registrados en el Registro Sueco de Trastornos Cognitivos/Demencia-SveDem entre el 1 de mayo de 2007 y el 16 de octubre de 2018, con al menos un control de seguimiento después del diagnóstico de demencia, y que iniciaron el uso de antidepresivos.

El uso de antidepresivos, como exposición variable en el tiempo, se definió durante los seis meses previos al diagnóstico de demencia o en cada seguimiento posterior.

Utilizamos modelos lineales mixtos para analizar la asociación entre el uso de antidepresivos y las trayectorias cognitivas evaluadas mediante las puntuaciones del Mini-Examen del Estado Mental (MMSE, *Mini-Mental State Examination*).

Utilizamos modelos de riesgos proporcionales de Cox para calcular las razones de riesgo para demencia grave (puntuación MMSE < 10), fractura y muerte. Comparamos las clases y medicamentos antidepresivos, y analizamos la respuesta a la dosis.

Resultados. Se incluyeron 18.740 pacientes (10.205 mujeres [54,5%]; edad media [DE], 78,2 [7,4] años), de los cuales 4.271 (22,8%) recibieron al menos una prescripción de un antidepresivo. Durante el seguimiento, se emitieron un total de 11.912 prescripciones de antidepresivos, siendo los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) los más frecuentes (64,8%).

El uso de antidepresivos se asoció con un deterioro cognitivo más rápido (β (IC 95%) = -0,30 (-0,39, -0,21) puntos/año), especialmente con el uso de *sertralina* (-0,25 (-0,43, -0,06) puntos/año), *citalopram* (-0,41 (-0,55, -0,27) puntos/año), *escitalopram* (-0,76 (-1,09, -0,44) puntos/año) y *mirtazapina* (-0,19 (-0,34, -0,04) puntos/año) en comparación con no usar antidepresivos.

La asociación fue más fuerte en pacientes con demencia grave (puntuaciones iniciales del MMSE 0-9). El *escitalopram* mostró una tasa de deterioro mayor que la *sertralina*. En comparación con no usar antidepresivos, se observó una respuesta a la dosis con los ISRS, que se reflejó en un mayor deterioro cognitivo y un mayor riesgo de demencia grave, mortalidad por todas las causas y fracturas.

Conclusiones. En este estudio de cohorte, el uso actual de antidepresivos se asoció con un deterioro cognitivo más rápido; además, las dosis más altas de ISRS se asociaron con un mayor riesgo de demencia grave, fracturas y mortalidad por todas las causas.

Estos hallazgos destacan la importancia de un monitoreo cuidadoso y regular para evaluar los riesgos y beneficios del uso de diferentes antidepresivos en pacientes con demencia.

Antipsicóticos. Trayectoria de los eventos adversos sedativos de los antipsicóticos: un meta-análisis de los datos de cada participante en ensayos clínicos aleatorizados, controlados con placebo, en la fase aguda de la esquizofrenia

(*The trajectory of sedative adverse events caused by antipsychotics: a meta-analysis of individual participant data from randomised, placebo-controlled, clinical trials in acute phase schizophrenia*)

Nobuyuki Nomura, Spyridon Sifakis, Johannes Schneider-Thoma, Lasse Brandt, Jinyoung Park, Orestis

The Lancet Psychiatry, 2025; 12 (4):266-275

[https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366\(25\)00025-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366(25)00025-2/fulltext)

Traducido por Salud y Fármacos, *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (2)

Tags: sedación secundaria a tratamiento antipsicótico, sedación por tratamiento para esquizofrenia, efectos sedantes de antipsicóticos en esquizofrenia, efectos adversos en pacientes tratadas por fase aguda de esquizofrenia

Antecedentes: La sedación es un efecto adverso frecuente entre los pacientes con esquizofrenia sometidos a tratamiento antipsicótico, afectando la adherencia al tratamiento y la calidad de vida de los pacientes. Aunque se cree que se desarrolla tolerancia a la sedación, sigue siendo difícil encontrar evidencia sólida que documente el momento de su inicio y resolución.

Objetivo: Evaluar la dinámica del inicio y la resolución de la sedación en pacientes con esquizofrenia que reciben tratamiento con varios antipsicóticos.

Métodos: En este metaanálisis, incluimos Ensayos Clínicos Aleatorios (ECA), controlados con placebo, con monoterapia antipsicótica para tratar la fase aguda de la esquizofrenia y el

trastorno esquizoafectivo. Identificamos en PubMed los ensayos publicados desde el inicio de la base de datos hasta el 6 de mayo de 2021 y obtuvimos los datos individuales de los participantes en los ensayos incluidos a través del proyecto Yale University Open Data Access.

Creamos curvas de Kaplan-Meier para evaluar la probabilidad de inicio de la sedación y su resolución a partir de la incidencia de sedación a lo largo del tiempo después del inicio del tratamiento. Las personas con experiencia vívida no se incluyeron en este estudio. (La experiencia vívida de la esquizofrenia implica una amplia gama de dificultades, incluyendo delirio, alucinaciones, pensamiento desorganizado y síntomas negativos como el aislamiento social y la falta de motivación).

Este estudio está registrado en PROSPERO, CRD42022351647.

Resultados: Incluimos 19 ECA con un total de 6.791 participantes (4.549 [67,0%] hombres y 2.242 [33,0%] mujeres, con una edad media de 38,0 años [DE 12,4, rango 13-81]. Distribución según datos reportados en BD: 3.654 [53,8%] eran blancos, 1.626 [23,9%] eran negros, 1.172 [17,3%] eran asiáticos, y 339 [5,0%] eran de otras etnias).

Se observaron efectos adversos de tipo sedante en 582 (8,6%) de los 6.791 participantes y, por lo general, ocurrieron poco después del inicio del tratamiento. Entre los participantes que recibieron antipsicóticos, 418 (83%) de los 505 eventos de sedación ocurrieron dentro de las primeras dos semanas de tratamiento.

Tras el inicio de la sedación, el 50% de los síntomas se resolvieron en una semana. Después de cuatro semanas de tratamiento, la sedación persistía en el 24% (IC 95% 19,7–29,3) de los pacientes que la sufrieron tras recibir tratamiento oral y en el 22,3% (15,3–32,3) de los pacientes que recibieron tratamiento inyectable de acción prolongada.

Interpretación: La alta incidencia de sedación en las primeras dos semanas de tratamiento con antipsicóticos resalta la importancia de hacer un monitoreo temprano. La mitad de los eventos de sedación se resolvió en una semana y el 75% dentro de un mes, lo que sugiere que la tolerancia a la sedación se adquiere rápidamente. Si la sedación persiste, hay que evaluar los factores contribuyentes.

Aripiprazol: ludopatía (*A risperidone: pathological gambling*)

Prescrire International 2025; 34 (267): 51

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (2)

Tags: ludopatía asociada con aripiprazol, aripiprazol y trastornos compulsivos, efectos adversos atribuidos al aripiprazol, trastornos compulsivos relacionado con el consumo de neurolépticos, ludopatía reportada por MHRA atribuida al neuroléptico aripiprazol

En 2024, la Agencia Reguladora del Reino Unido (la MHRA) identificó 69 reportes de ludopatía atribuida al neuroléptico aripiprazol que se recibieron entre 2009 y 2023 (incluyendo 32 en 2023). La mayoría de los pacientes tenían entre 20 y 40 años. En la mayoría de los casos, los pacientes no tenían antecedentes de ludopatía. De estos reportes, ocho describieron la pérdida de cantidades importantes de dinero que resultaron en deudas considerables. En la mayoría de los casos, al interrumpir el aripiprazol hubo una reducción marcada o desapareció el comportamiento ludópata. Varios de estos reportes especificaron que los pacientes afectados no sabían que este podía ser un efecto adverso del aripiprazol. En 14 reportes, se describieron otros trastornos compulsivos atribuidos a este medicamento [1].

En 2024, una revisión sistemática identificó 35 publicaciones que incluyeron 59 casos de trastornos compulsivos atribuidos al aripiprazol entre 2007 y 2022. Hubo 24 hombres y 17 mujeres, con una media de las edades de 32 años y 39 años, respectivamente, incluyendo a dos adolescentes y dos niños de 7 a 12 años.

El comportamiento compulsivo más frecuentes fue la ludopatía (34 casos), seguida de hipersexualidad (12 casos), trastorno

obsesivo compulsivo (7 casos), bulimia (3 casos), tricotilomanía (un trastorno compulsivo que consiste en arrancarse el cabello), compras compulsivas y cleptomanía. En la mayoría de los casos, los trastornos se presentaron hasta 30 días después de iniciar el tratamiento con aripiprazol y se resolvieron hasta 30 días después de interrumpir el tratamiento o de reducir la dosis [2].

Se ha implicado a otros neurolépticos “atípicos” en tales comportamientos [3].

En la práctica, es importante informar a los pacientes y a quienes los rodean sobre el riesgo de padecer ludopatía y otros comportamientos compulsivos asociados al uso de aripiprazol, para que estén alerta a cualquier cambio en el comportamiento. Hablar regularmente con los pacientes y sus familias también es útil para detectar este tipo de trastorno, que puede tener consecuencias graves [4].

Referencias

1. MHRA “Aripiprazole (Abilify and generic brands): risk of pathological gambling” *Drug Saf Update* December 2023: 2-4.
2. Akbari M et al. “Aripiprazole and its adverse effects in the form of impulsive-compulsive behaviors: A systematic review of case reports” *Psychopharmacology* 2024; 241: 209- 223.
3. Prescrire Rédaction “Neuroleptiques” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2024.
4. Prescrire Editorial Staff “Aripiprazole: impulse control disorders” *Prescrire Int* 2016; 25 (176): 271.

Fidaxomicina. Reacciones adversas asociadas a la fidaxomicina

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (2)

Tags: reacciones adversas de fidaxomicina, vigilancia postcomercialización de fidaxomicina, muertes relacionadas con fidaxomicina

El artículo publicado en *Expert Opinion on Drug Safety* [1] analiza las reacciones adversas de la fidaxomicina, un medicamento para tratar la infección por *Clostridium difficile*. Aunque generalmente es bien tolerada, el estudio señala la

importancia de la vigilancia postcomercialización de la fidaxomicina, debido al aumento en el uso de este medicamento.

El análisis se basa en datos recopilados por el Sistema de Reporte de Eventos Adversos de la FDA (FAERS) entre enero de 2011 y junio de 2024. Se revisaron 1.187 reportes de reacciones adversas (RAM), de los cuales el 10,3% correspondieron a muertes, el 15,8% a hospitalizaciones y el 1,4% a discapacidades.

Las RAM más frecuentes fueron de tipo gastrointestinal (33%), seguidas por reacciones neurológicas (6%) como mareos y dolor de cabeza. Las RAM psiquiátricas, como insomnio y ansiedad, representaron el 2,8%, mientras que las cardiovasculares fueron poco frecuentes (2,2%) pero severas, consistiendo predominantemente en insuficiencia cardíaca y arritmias.

El estudio concluye que, a pesar de ser generalmente bien tolerada, la *fidaxomicina* se asocia con RAM raras pero graves, especialmente neuropsiquiátricas y cardiovasculares.

Se sugiere hacer más investigaciones sobre estas reacciones para asegurar que los prescriptores y los pacientes puedan tomar decisiones mejor informados.

Fuente original:

Patel, P., Ebrahim, M. A., & Adler, D. G. Adverse drug reactions linked to fidaxomicin: insights from a retrospective analysis of the FAERS database. *Expert Opinion on Drug Safety*, 24(5), 1-9. (2025) <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14740338.2025.2487142>

Riesgos de toxicidad grave por fluoropirimidinas en pacientes con deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (2)

Tags: precaución de fluoropirimidinas sistémicas en pacientes con deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), capecitabina y fluorouracilo y mayor riesgo de toxicidad grave

El artículo de *Health Product InfoWatch* de marzo de 2025 aborda los riesgos de toxicidad grave asociados con el uso de fluoropirimidinas sistémicas, como *capecitabina* y *fluorouracilo*, en pacientes con deficiencia de Dihidropirimidina Deshidrogenasa (DPD).

La deficiencia de DPD es una enfermedad genética que afecta el metabolismo de estos medicamentos, por lo que los afectados que los consumen pueden experimentar reacciones adversas graves, como estomatitis, diarrea, neutropenia y neurotoxicidad, que en algunos casos pueden ser fatales. La deficiencia completa o parcial de DPD, asociada a variantes en el gen *DPYD*, incrementa el riesgo de toxicidad severa.

Se recomienda realizar pruebas genéticas para detectar la deficiencia de DPD antes de iniciar el tratamiento con estos

medicamentos, especialmente en pacientes de ascendencia no europea, quienes pueden portar variantes de riesgo no cubiertas en los análisis genéticos convencionales.

Entre 2019 y 2025, se reportaron 10 casos en Canadá, seis de los cuales fueron fatales. Health Canada subraya la importancia de que los profesionales de salud informen a los pacientes sobre los riesgos de toxicidad y gestionen adecuadamente los tratamientos, deteniéndolos ante la aparición de efectos adversos graves.

Se recomienda la discontinuación inmediata de la terapia si se presentan signos de toxicidad severa, y considerar la interrupción permanente en base a la evaluación clínica.

Fuente Original

Gómez, M. L. *Systemic fluoropyrimidines and severe toxicity in patients with dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency*. *Health Product InfoWatch*, marzo 27, 2025. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/health-product-infowatch/march-2025.html#a1.4>

Fluoroquinolonas. Antibióticos que se deberían reservar como última opción

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (2)

Tags: Fluoroquinolonas como última opción, antibióticos que se deberían evitar, efectos secundarios de fluoroquinolonas, riesgos de aminoglucósidos y fluoroquinolonas, toxicidad renal por gentamicina, efectos secundarios graves de fluoroquinolonas, neuropatía periférica por fluoroquinolonas, efectos de fluoroquinolonas en el sistema nervioso

El artículo que resumimos a continuación [1] informa sobre los efectos adversos de los antibióticos y su impacto en la seguridad del paciente; y según los autores, los riesgos de ciertos grupos de antibióticos como los aminoglucósidos y las fluoroquinolonas deben invitar a reflexionar si se deben reservar como antibióticos de última opción, porque sus efectos adversos son raros pero graves.

Según el CDC, una de cada cinco consultas a urgencias por reacciones adversas a medicamentos se debe al uso de antibióticos. Aunque algunos efectos adversos pueden ser leves (dolor en el sitio de inyección, náuseas), otros pueden ser graves y debilitantes. Los aminoglucósidos como la *gentamicina* pueden causar toxicidad renal y requieren monitoreo estricto de la

función renal, para ir ajustando la dosis y evitar el daño irreversible.

La FDA advierte sobre los riesgos de las Fluoroquinolonas, entre las que se encuentran: la *ciprofloxacina* (Cipro), *levofloxacina* (Levaquin), *moxifloxacina* (Avelox), *ofloxacina*, *delafloxacina* (Baxdela), *gemifloxacina* (Factive). Estos medicamentos conllevan efectos adversos graves (potencialmente irreversibles) que incluyen tendinitis y ruptura de tendón, artralgia y mialgia (dolor articular y muscular), neuropatía periférica (lesión nerviosa que causa entumecimiento, hormigueo o dolor). Otros efectos en el sistema nervioso central como alucinaciones, ansiedad, depresión, insomnio, cefaleas intensas y confusión.

Es importante resaltar el subregistro de los efectos adversos de las fluoroquinolonas. Se cree que la toxicidad de estos antibióticos está subestimada y podría ser más frecuente de lo que indican los estudios clínicos. Menos del 1%-10% de los efectos adversos de fluoroquinolonas se reportan a los sistemas de farmacovigilancia.

En 2018, la FDA ordenó la inclusión de una advertencia de caja negra en estos antibióticos debido a su asociación con los trastornos mentales y las alteraciones en los niveles de glucosa. Se han reportado casos de ideación suicida y suicidios en algunos pacientes tratados con fluoroquinolonas.

En conclusión, si bien los antibióticos son fundamentales para tratar las infecciones, su uso debe ser cauteloso y basado en una evaluación riesgo-beneficio. Ciertos antibióticos como las fluoroquinolonas y los aminoglucósidos requieren una evaluación cuidadosa del paciente para identificar las contraindicaciones y monitorear los efectos adversos. La decisión de utilizarlos debe ser individual, y cuando sea posible se deben priorizar opciones más seguras.

Salud y Fármacos considera que, ciertos antibióticos – incluyendo las fluoroquinolonas– deberían reservarse como última opción, especialmente cuando existen alternativas más seguras. La farmacovigilancia y el reporte de eventos adversos son clave para evaluar la seguridad a largo plazo de los antibióticos.

Fuente Original:

Elizabeth Pratt. ¿Should these antibiotics be a last resort because of the rare but serious side effects? MDLinx. Feb 6, 2025.
<https://www.mdlinx.com/article/is-it-worth-prescribing-these-antibiotics-with-scary-side-effects-some-docs-say-yes/3DwBELtQ4I72uYEofR7vql>

Fluoroquinolonas. Alto riesgo de eventos adversos potencialmente mortales por fluoroquinolonas en adultos jóvenes: un amplio estudio alemán de cohortes de base poblacional

(High risk for life-threatening adverse events of fluoroquinolones in young adults: a large German population-based cohort study)

Wicherski, J., Peltner, J., Becker, C. et al.

BMC Med 23, 76 (2025). <https://doi.org/10.1186/s12916-025-03919-0>

<https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-025-03919-0>

Traducido por Salud y Fármacos, Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (2)

Tags: riesgos graves relacionados con fluoroquinolonas, efectos adversos potencialmente mortales por consumo de fluoroquinolonas, fluoroquinolonas relacionadas con aneurismas, arritmias, hepatotoxicidad y desenlaces fatales por uso de fluoroquinolonas en Alemania

Antecedentes. Las fluoroquinolonas tienen un potencial elevado de causar reacciones adversas graves, pero no existen datos de cohortes de pacientes europeos. Por lo tanto, nuestro objetivo es analizar la asociación entre la exposición a fluoroquinolonas y los eventos adversos potencialmente mortales, estratificados por edad y género en Alemania.

Métodos. Se realizó un estudio de cohortes, a partir de datos administrativos, utilizando como comparador activo a los nuevos usuarios de fluoroquinolonas, con una ventana de riesgo de hasta 365 días. El estudio analizó los datos longitudinales de los beneficiarios de uno de los mayores seguros de salud alemanes recabados entre enero de 2013 y diciembre de 2019.

Se compararon los episodios de eventos adversos entre usuarios de fluoroquinolonas recién dispensadas (*ciprofloxacina*, *levofloxacina*, *ofloxacina*, *moxifloxacina*, *norfloxacina* y *enoxacina*) con los generados por otros antibióticos (*amoxicilina*, *amoxicilina ácido clavulánico*, *azitromicina*, *cefuroxima*, *cefalexina*, *clindamicina*, *sulfametoxazol-trimetoprim* y *doxiciclina*).

Los criterios de valoración se definieron como nuevos diagnósticos de aneurisma/ disección aórtica, arritmia cardíaca, hepatotoxicidad y mortalidad por todas las causas. Se estimaron los cocientes de riesgos ajustados a partir de modelos aditivos

exponenciales por tramos con efectos no lineales suaves para el tiempo-persona y la edad, ajustados por comorbilidades, año y trimestre del índice.

Resultados. Las cohortes incluyeron 15,139.840; 11,760.159; 11,027.175; y 15,305.757 episodios por antibióticos. Los pacientes durante los episodios de fluoroquinolonas eran mayores (59 frente a 51 años) y más frecuentemente mujeres (58% frente a 54%). Se contaron 46.502; 446.727; 19.125; y 474.411 nuevos diagnósticos de aneurisma/ disección aórtica, arritmia cardíaca, hepatotoxicidad y mortalidad por todas las causas. El riesgo relativo para la mortalidad por todas las causas y la hepatotoxicidad fue alto para mujeres de <40 años y de 40-69 años (aHR = 1,77, IC 95% 1,55–2,03 y aHR = 1,42, IC 95% 1,32–1,53), respectivamente.

Para el aneurisma/disección aórtica se encontró un riesgo relativo nominalmente mayor para mujeres de <40 años (aHR = 1,42, IC 95% 0,96–2,11), aunque el IC 95% indica que también se respalda una pequeña reducción del riesgo relativo en los datos. El riesgo relativo para arritmia cardíaca fue mayor para hombres de <40 años (aHR = 1,14, IC 95% 1,08–1,20). También se identificaron altos riesgos relativos para cada criterio de valoración, dependiendo de la elección del comparador activo, y los riesgos aumentaron con dosis diarias definidas más altas y un seguimiento más corto.

Conclusiones. Este estudio aporta evidencia sobre las diferencias específicas de riesgos para los efectos adversos estudiados en subgrupos de pacientes, que hay que considerar para mejorar la seguridad al prescribir fluoroquinolonas.

Fluoroquinolonas. Análisis comparativo de las reacciones adversas a medicamentos asociadas con fluoroquinolonas y otros antibióticos: un estudio retrospectivo de farmacovigilancia (*Comparative analysis of adverse drug reactions associated with fluoroquinolones and other antibiotics: a retrospective pharmacovigilance study*)

Alshareef H, Alenzi KA, Albalawi BR, Alanazi RM, Albalawi NS, Alasoufi WS, Alqifari S, Ahmed R, Ali, et al. *Drug, Healthcare and Patient Safety*, 2025;17: 51–62.

<https://doi.org/10.2147/DHPS.S497112> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (2)

Tags: reacciones adversas a fluoroquinolonas, seguridad de fluoroquinolonas, evaluación de RAM en antibióticos, RAM reportadas en Arabia Saudita a fluoroquinolonas, incidencia de reacciones adversas a fluoroquinolonas en Arabia Saudita

Antecedentes: Las fluoroquinolonas (FQ) figuran entre los antimicrobianos más populares y son altamente efectivos contra varias infecciones. Aunque las FQ se usan con frecuencia y suelen ser bien toleradas, existen problemas con su seguridad.

Este estudio evaluó la tasa, gravedad, severidad, resultados y tipos de reacciones adversas (RAM) a las FQ que se habían reportado a una base de datos regional de RAM informadas espontáneamente de Arabia Saudita.

Métodos: Estudio observacional transversal retrospectivo que incluyó a todos los pacientes con RAM notificadas, relacionadas con FQ u otros antibióticos (AB) que se reportaron a la base de datos del Centro Regional de Farmacovigilancia (PVC) entre enero de 2019 y diciembre de 2022. Los datos se extrajeron de los formularios RAM de la base de datos PVC, que es consistente con el formulario de RAM MedWatch de la FDA de EE UU.

Resultados: En total, se notificaron 605 RAM relacionadas con el uso de antibióticos. Las RAM causadas por el uso de FQ

fueron las notificadas con mayor frecuencia (177; 29,3%), seguidas de la penicilina (100; 23,4%) y las cefalosporinas (90; 21%). No hubo diferencias significativas en las RAM causadas por FQ entre hombres (104; 58%) y mujeres (OR 1,17, IC del 95%: 0,82– 1,67, $p = 0,386$). Las reacciones adversas relacionadas con las FQ fueron más frecuentes en mayores de 40 años (OR: 1,56; IC del 95 %: 1,09-2,22; $p = 0,015$).

La mayoría de las reacciones adversas relacionadas con FQ que se detectaron fueron de gravedad moderada (157; 88,7 %), requirieron intervenciones (83; 46,9 %) y se recuperaron tras recibir intervenciones médicas (154; 87 %). Los pacientes que recibieron FQ tuvieron una probabilidad cuatro veces mayor de experimentar eventos adversos neurológicos (OR: 4,15; IC del 95 %: 2,48-6,93; $p < 0,001$).

Conclusión: La clase de fármacos FQ presentó una mayor incidencia de reacciones adversas a medicamentos (RAM) que otros AB. Evaluar periódicamente la seguridad de los AB es crucial para mejorar la concienciación del público y de los profesionales sanitarios sobre su uso correcto y para limitar su uso a infecciones que no pueden controlarse eficazmente con AB alternativos.

Inhibidores de la bomba de protones: hipomagnesemia con convulsiones

(*Proton pump inhibitors: hypomagnesaemia with seizures*)

Prescrire International 2025; 34 (268): 79

Traducido por Salud y Fármacos, *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (2)

Tags: bajos niveles de magnesio por consumo prolongado de esomeprazol, efectos secundarios del esomeprazol a largo plazo, hipomagnesemia por consumo prolongado de inhibidores de bomba de protones, esomeprazol causa mareos, debilidad

En 2024, un equipo portugués publicó un caso clínico de hipomagnesemia asociada al uso de un inhibidor de la bomba de protones (IBP) [1].

Una mujer de 78 años con hernia hiatal sintomática recibía tratamiento a largo plazo con el IBP *esomeprazol* (Nexium u otras marcas), junto con un antagonista del receptor de la angiotensina II, un bloqueante del canal de calcio para tratar la hipertensión y una estatina [2].

La habían hospitalizado varias veces durante los cinco años previos por una hipomagnesemia con alteraciones de la conciencia y convulsiones. Cada una de estos trastornos neurológicos fue precedido por un episodio de diarrea atribuida a una gastroenteritis viral, y los niveles séricos de magnesio volvieron a la normalidad después de indicar suplementos de *magnesio* [3].

Tras un nuevo episodio de convulsiones e hipomagnesemia precedido por diarrea, se hicieron muchas investigaciones, que descartaron un tumor neuroendocrino, síndrome de malabsorción, enfermedad celíaca, gastritis autoinmune, infecciones del tracto gastrointestinal, enfermedad inflamatoria intestinal o trastornos endocrinos. Se volvió a dar de alta a la paciente con niveles normales de magnesio y con suplementos de *magnesio* [4].

Tres meses después, se observó nuevamente hipomagnesemia, a pesar de la ausencia de síntomas neurológicos o de diarrea. Se interrumpió el *esomeprazol* y se reemplazó con la *famotidina*, un antagonista del receptor H2, y el nivel sérico de magnesio siguió estable. Sin embargo, los síntomas de reflujo gastroesofágico se presentaron nuevamente, por lo que se indicó otra vez el *esomeprazol*. Una vez más, esto fue seguido de la recurrencia de la hipomagnesemia, que se resolvió después de reemplazar el IBP con un antiácido.

Desde la década de 2000, se han reportado casos de hipomagnesemia en pacientes tratados con diferentes IBP durante al menos tres meses. La aparición de la hipomagnesemia es lenta y no se suele notar, pero, al empeorar, conlleva un riesgo de

trastornos neurológicos que incluyen convulsiones, arritmias, trastornos del metabolismo del calcio e hipopotasemia

En la práctica, este reporte de un problema clínico que se vinculó después de mucho tiempo a un medicamento es un recordatorio de la importancia de considerar desde el principio la posible participación de un medicamento como el causante de un trastorno. Esto puede ayudar a los pacientes a evitar las consecuencias que podrían ser graves, así como las investigaciones innecesarias.

Inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI). Análisis de farmacovigilancia de los efectos adversos reproductivos relacionados con los ICI, según el sistema de notificación de eventos adversos de la FDA (Pharmacovigilance analysis of immune checkpoint inhibitor-related reproductive adverse effects based on the FDA adverse event reporting system)

Köylü B, Esen BH, Bektaş ŞN, Özbek L, Turan V, Urman B, Öktem Ö, Selçukbiricik F.

Sci Rep. 5;15(1):7770. doi: 10.1038/s41598-025-91476-0.

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11883018/> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (2)*

Tags: estudio efectos adversos de inhibidores de puntos de control inmunológicos, efectos adversos de inmunoterapia en sistemas reproductivos femeninos y masculinos, reacciones adversas de inmunoterapia reportadas en FAERS, problemas reproductivos relacionados con inhibidores inmunológicos

El objetivo de este estudio es investigar los efectos adversos de los Inhibidores de puntos de Control inmunológico o Inmunitario (ICI) en los sistemas reproductivos femeninos y masculinos.

Se incluyeron las reacciones adversas que se reportaron a la base de datos del Sistema de Reportes de Eventos Adversos de la FDA (FAERS), en la categoría de la Clasificación de Sistemas y Órganos (*System Organ Classes o SOC*) "Trastornos del sistema reproductivo y de la mama", durante el período del 1 de enero de 2015 al 30 de junio de 2023.

Identificamos a 133.512 pacientes tratados con ICI. Se reportaron efectos adversos de tipo reproductivo relacionados con los inhibidores de puntos de control inmunológicos (irRAEs) en 568 pacientes (0,43%). La anomalía de la espermatogénesis (ROR025 = 7,91) mostró la mayor intensidad de señal asociada con el uso de ICI en hombres. La fístula del tracto genital fue el único irRAE significativo (ROR025 = 2,72) en mujeres.

Referencias

1. Relvas R et al. "Thinking outside the box: A case of persistent symptomatic hypomagnesemia" *Cureus* 2024; 16 (2): online: 7 pages.
2. Lu ASL et al. "Hypomagnesemia: Clinical manifestations of magnesium depletion" UpToDate. www.uptodate.com accessed 11 July 2024: 10 pages.
3. ANSM "RCP-Mopral" 4 September 2023: 10 pages.
4. Prescrire Rédaction "Oméprazole: hypomagnésémies symptomatiques" *Rev Prescrire* 2010; 30 (323): 672.

Los inhibidores de PD-1 presentan un mayor riesgo que los inhibidores de CTLA-4 (OR = 1,65 [1,05-2,79], $p = 0,045$).

Comparado con otros tipos de cáncer, hubo un mayor riesgo de cánceres ginecológicos en mujeres (OR = 3,77 [2,82-4,99], $p < 0,0001$) y de cánceres urogenitales en hombres (OR = 1,56 [1,17-2,06], $p = 0,0018$). Otros medicamentos dirigidos (OR = 2,32 [1,76-3,02], $p < 0,0001$), particularmente el *lenvatinib* (OR = 3,50 [2,48-4,94], $p < 0,0001$) y el *cabozantinib* (OR = 3,71 [1,96-7,03], $p < 0,0001$) aumentaron significativamente el riesgo para las mujeres.

El uso adicional de medicamentos de quimioterapia se asoció con una reducción significativa en el riesgo para los hombres (OR = 0,65 [0,42-0,96], $p = 0,042$), excepto en el caso de la *doxorubicina* (OR = 2,58 [1,22-5,47], $p = 0,013$) y la *ciclofosfamida* (OR = 2,36 [1,05-5,29], $p = 0,038$).

Este estudio demuestra que los ICI podrían provocar una amplia gama de efectos adversos en el sistema reproductivo, tanto en hombres como en mujeres.

Inhibidores del VEGF intravítreos: efectos adversos cardiovasculares y renales

(*Intravitreal VEGF inhibitors: cardiovascular and renal adverse effects*)

Prescrire International 2025; 34 (267): 48

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (2)*

Tags: accidente cerebrovascular relacionado con inhibidores de factor de crecimiento endotelial, control de seguridad de medicamentos que inhiben el factor de crecimiento endotelial, enfermedad cardiovascular y daño renal por inhibidores del VEGF intravítreos, riesgo de trombosis arterial y venosa por uso sistémico de inhibidores del VEGF, ictus relacionado con *ranibizumab*, *aflibercept* y *bevacizumab*

Una investigación de farmacovigilancia realizada por la Agencia Francesa de Productos para la Salud (ANSM) identificó 130 reportes de efectos adversos cardiovasculares, principalmente

ictus, en pacientes tratados con un inhibidor del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) intravítreo.

Dos estudios epidemiológicos, uno ejecutado en EE UU y el otro en Taiwán, tenían como objetivo cuantificar los efectos adversos sistémicos de los inhibidores del VEGF intravítreos. Se mostró que el riesgo de enfermedad cardiovascular o de nefropatía era aproximadamente dos veces mayor en los pacientes que recibieron un inhibidor del VEGF en comparación con quienes no lo recibieron.

En la práctica, se deberían tomar en cuenta estos datos cuando se considera este tipo de tratamiento y cuando se monitorea a los pacientes que reciben o han recibido un inhibidor del VEGF, sobre todo cuando el paciente tiene factores de riesgo cardiovascular o renal.

Los inhibidores del VEGF bloquean la acción del factor de crecimiento del endotelio vascular, que participa en la angiogénesis. Se usan por vía sistémica para tratar algunos tipos de cáncer, y por vía intravítrea para tratar la degeneración macular asociada a la edad (DMAE). Cuando se administran por vía sistémica, conllevan un riesgo de trombosis arterial y venosa, hipertensión y lesión renal [1]. ¿Qué sucede cuando la administración es intravítrea?

Reportes de trombosis arterial. En 2017, en base a algunos estudios y metaanálisis con resultados heterogéneos, reportamos que la administración intravítrea de inhibidores del VEGF parecía aumentar el riesgo de ictus en aproximadamente dos veces, con un efecto probablemente dependiente de la dosis [2].

En 2024, los centros de farmacovigilancia franceses reportaron los resultados de una investigación de farmacovigilancia realizada por la ANSM sobre los efectos adversos cardiovasculares de tres inhibidores del VEGF administrados por vía intravítrea, a saber: *ranibizumab*, *aflibercept* y *bevacizumab* (el uso intravítreo de este último era fuera de indicación). En el período hasta junio de 2023, esta investigación identificó 130 reportes de efectos adversos cardiovasculares en la base de datos de farmacovigilancia de Francia. Entre estos reportes, se analizaron 108 eventos tromboembólicos, principalmente ictus (81,5%), pero también infarto del miocardio, embolia pulmonar, oclusión venosa o arterial, y trombosis venosa profunda [3].

Eventos isquémicos y nefropatía. En 2023, un estudio epidemiológico que usó la base de datos de servicios médicos del Departamento de Asuntos de los Veteranos de EE UU incluyó a 14.022 pacientes diabéticos que habían recibido tratamiento con un inhibidor del VEGF intravítreo: la mayoría había recibido *aflibercept* o *bevacizumab* o, con menos frecuencia, *ranibizumab*. Durante un período de seguimiento de cinco años, el 37% de los pacientes sufrió una enfermedad cardiovascular (incluyendo infarto del miocardio) o nefropatía (incluyendo glomerulonefritis aguda, síndrome nefrótico o insuficiencia renal), versus el 18,4% de los pacientes que no habían recibido ese tratamiento. Después de tomar en cuenta diferentes factores de confusión, la razón de probabilidades (OR) fue de 1,8 (intervalo de confianza del 95% [IC95]: 1,7-1,9). El aumento del riesgo de infarto del miocardio o de nefropatía seguía siendo

estadísticamente significativo cuando ambos riesgos se calcularon por separado [4].

En un estudio epidemiológico publicado en 2024 que usó una base de datos de seguros médicos de Taiwán, 24.136 pacientes que habían recibido *ranibizumab* por vía intravítrea se compararon con un número similar de controles que no habían sido tratados. Después de ajustar por edad, sexo, comorbilidades y tratamientos que podrían afectar la función renal, el riesgo de padecer nefropatía crónica durante un período de seguimiento de 10 años fue aproximadamente dos veces mayor en los pacientes que habían recibido *ranibizumab*: cociente de riesgos (HR) 1,9 (IC95 1,8-2,0) [5].

En 2024, la EMA notificó una nueva señal de seguridad, la “nefropatía tóxica” tras la administración intravítrea de *ranibizumab* o *aflibercept*, que fue evaluada en profundidad por el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) [6].

En la práctica, es cada vez más probable que la administración intravítrea de los inhibidores del VEGF conlleve un riesgo de efectos adversos sistémicos, en particular cardiovasculares y renales. Estos descubrimientos se deberían tomar en cuenta cuando se considera usar estos tratamientos y cuando se monitorea a los pacientes que están recibiendo o han recibido un inhibidor del VEGF, sobre todo cuando existen factores de riesgo cardiovasculares o renales.

Referencias seleccionadas de la búsqueda bibliográfica de Prescrire

1. Prescrire Rédaction “Bévacizumab” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2024.
2. Prescrire Editorial Staff “Intravitreal ranibizumab, bevacizumab and aflibercept: thrombosis” *Prescrire Int* 2018; **27** (189): 17-19.
3. Bobet A et al. “Intravitreal vascular endothelial growth factor inhibitors and cardiovascular adverse drug reactions: results of the French pharmacovigilance survey” *Fundam Clin Pharmacol* 2024; **38** (suppl. 1): 108 (abstract PS-025).
4. Zafar S et al. “Systemic adverse events among patients with diabetes treated with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections” *JAMA Ophthalmol* 2023; **141** (7): 658-666.
5. Chen CH et al. “Intravitreal ranibizumab injection is associated with an increased risk of chronic kidney disease: a population-based study in Taiwan” *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2024; **397** (7): 4799-4808.
6. EMA “New signals detected from EU spontaneous reporting systems Aflibercept Eylea, Yesafili; ranibizumab Lucentis - Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 08-11 January 2024” 29 February 2024. www.ema.europa.eu accessed 26 June 2024.

Laxantes. **Evaluación de seguridad post-comercialización de medicamentos para tratar el estreñimiento: un estudio de farmacovigilancia basado en FAERS** (*Post-marketing safety assessment of constipation drugs: a real-world pharmacovigilance study based on FAERS database*)

Zhang W, Wang H, Yang S, Pang X, Hu W, Zhang G, Xin X.

Expert Opin Drug Saf. Feb 14, 2025

<https://www.tandfonline.com/doi/10.1080/14740338.2025.2467829>

Traducido por Salud y Fármacos, *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (2)

Tags: uso de laxantes para tratamiento del estreñimiento y reacciones adversas asociadas, resultados postcomercialización de medicamentos laxantes, análisis de farmacovigilancia de medicamentos para tratar estreñimiento

Resumen

Antecedentes: Los laxantes se utilizan para tratar el estreñimiento, pero pueden conllevar reacciones adversas.

Métodos: Se hizo un análisis de farmacovigilancia utilizando la base de datos del Sistema de Notificación de Eventos Adversos de la FDA (FAERS) para caracterizar los eventos adversos de seis fármacos que se utilizan para tratar el estreñimiento (*linaclotida*, *lubiproston*, *prucaloprida*, *naloxegol*, *naldemedina* y *plecanatida*) e identificar señales de reacciones adversas clínicamente significativas. Para detectar las señales de farmacovigilancia se hizo un análisis de desproporcionalidad, que incluye métodos para el estudio de frecuencias y métodos bayesianos.

Resultados: Los reportes que involucraron a los seis fármacos, mencionaron más reacciones adversas entre las mujeres que entre

los hombres, y el número de reacciones adversas notificadas fue mayor en el grupo de 60 a 89 años. La *linaclotida* presentó la menor proporción de notificaciones de eventos adversos graves (4,38%), mientras que la *naldemedina* presentó la mayor proporción de reacciones adversas en general (25,57%). Según la Clasificación de Sistemas y Órganos (SOC), la mayor proporción de los eventos adversos fueron gastrointestinales (N = 8.321).

Conclusiones: Las reacciones adversas a los medicamentos para el estreñimiento afectaron principalmente al sistema gastrointestinal e incluyeron síntomas como diarrea, dolor y distensión abdominales. La *linaclotida* es la que tiene mejor perfil de seguridad, y se necesitan más estudios para analizar la seguridad cardiovascular de la *lubiproston*.

Macrólidos: pérdida de la audición, acúfenos (*Macrolides: hearing loss, tinnitus*)

Prescrire International 2025; 34 (266): 22

Traducido por Salud y Fármacos, *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (2)

Tags: pérdida de audición relacionada con macrólidos, ototoxicidad por antibióticos macrólidos, revisión sistemática de antibióticos macrólidos y pérdida de audición, ototoxicidad y acúfenos por macrólidos, informes de farmacovigilancia de azitromicina y pérdida de audición, acúfenos con azitromicina

En 2024, una revisión sistemática que incluyó un metaanálisis de los estudios publicados analizó el riesgo de pérdida de la audición asociada al uso de antibióticos macrólidos [1].

Se incluyeron 13 estudios: 6 ensayos clínicos aleatorizados y 8 estudios epidemiológicos, en niños y adultos [1]. Los antibióticos estudiados fueron *azitromicina*, *claritromicina*, *eritromicina*, *roxitromicina*, *espiramicina* y *telitromicina* (que se retiró del mercado europeo), además de *fidaxomicina*, un antibiótico macrocíclico que es estructuralmente similar a los macrólidos [2].

En comparación con los pacientes no expuestos a un macrólido, pero que posiblemente se expusieron a un antibiótico de otra clase, los pacientes expuestos a un macrólido tenían un riesgo mayor de ototoxicidad: razón de probabilidades (OR) 1,2 (intervalo de confianza del 95% 1,1-1,5) [1].

Hasta el 14 de abril de 2024, la sección accesible para el público de la base de datos de farmacovigilancia europea contenía 216

reportes de pérdida de la audición atribuida a la *azitromicina*. Entre los 124 casos de pérdida de la audición con desenlaces conocidos, 29 se habían resuelto completamente, 28 estaban mejorando y 67 no se habían resuelto o se habían resuelto con secuelas [2]. Además, hubo 260 reportes de acúfenos, de los cuales 78 no se habían resuelto [3].

En la práctica, cuando un paciente que toma un macrólido refiere que padece un problema de la audición o que un problema preexistente está empeorando, sobre todo la pérdida de la audición o los acúfenos, es importante considerar la posible participación del antibiótico y, como precaución, evitar volver a indicar el tratamiento con un macrólido.

Referencias

1. Shim SR et al. "Increased risk of hearing loss associated with macrolide use: a systematic review and meta-analysis" *Sci Rep* 2024; 14 (1): 183: 11 pages.
2. Prescrire Editorial Staff "Fidaxomicin (Difclir®) and C. difficile infections in children and adolescents" *Prescrire Int* 2021; 30 (230): 235- 236.
3. EMA "Suspected adverse drug reaction reports for Substances-azithromycin" updated in April 2024. www.adrreports.eu accessed 14 April 2024.

Metformina: deficiencia de vitamina B12 (*Metformin: vitamin B12 deficiency*)

Prescrire International 2025; 34 (267): 50

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (2)

Tags: deficiencia de vitamina B12 relacionado con consumo de metformina, metformina y anemia megaloblástica en pacientes adultos, neuropatía periférica relacionadas con el consumo de metformina en adultos

En 2023, un equipo de Singapur publicó un estudio sobre la deficiencia de vitamina B12 en una cohorte de pacientes con diabetes tipo 2 [1].

El estudio incluyó a 592 pacientes con diabetes tipo 2 tratados en el contexto de la atención primaria, de los cuales dos tercios

tenían entre 60 y 79 años. De ellos, 164 (aproximadamente un 28%) tenían una deficiencia de vitamina B12 documentada en al menos una prueba plasmática. Para identificar los factores de riesgo subyacentes tras esta deficiencia, se comparó a estos 164 pacientes con quienes no la tenían [1].

Los principales factores de riesgo para la deficiencia de vitamina B12 fueron una dieta vegetariana (razón de probabilidades ajustada 22; intervalo de confianza del 95% [IC95]: 4-104). Las principales fuentes alimenticias de vitamina B12 son las vísceras

(principalmente el hígado), el pescado, los huevos, la carne y los productos lácteos [2].

Después de tomar en cuenta diferentes factores de riesgo, también se descubrió que la deficiencia de vitamina B12 era más frecuente en los pacientes que tomaban *metformina*, con un riesgo que aumentaba con las dosis diarias más altas de este medicamento. Otro factor de riesgo fue tener 80 años o más.

La *metformina* reduce la absorción intestinal de la vitamina B12. Los niveles bajos de esta vitamina pueden provocar anemia megaloblástica y neuropatía periférica [3,4].

Los demás factores de riesgo conocidos para la deficiencia de vitamina B12 son las enfermedades gástricas o intestinales, la cirugía bariátrica y la exposición a algunos medicamentos, como los inhibidores de la bomba de protones, los antagonistas de los receptores H2 y el óxido nítrico [3].

En la práctica, se debería monitorear la concentración plasmática de vitamina B12 en los pacientes que toman *metformina* (por ejemplo, una vez por año), sobre todo si están tomando dosis diarias altas, para que se puedan hacer ajustes en la dieta o indicar un suplemento, de ser necesario.

Referencias

1. Wee AKH and Sultana R “Determinants of vitamin B12 deficiency in patients with type-2 diabetes mellitus - A primary-care retrospective cohort study” *BMC Primary care* 2023; 24: 102 (online: 16 pages).
2. Anses “Les références nutritionnelles en vitamines et minéraux” 23 April 2021: 44 pages.
3. Wexler DJ et al. “Metformin in the treatment of adults with type 2 diabetes mellitus” + Means RT et al. “Causes and pathophysiology of vitamin B12 and folate deficiencies” + Means RT et al. “Clinical manifestations and diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency” UpToDate. www.uptodate.com accessed 23 July 2024: 86 pages.
4. ANSM “RCP-Glucophage” 27 September 2022.

Neurolépticos en pacientes con demencia: efectos adversos graves

(*Neuroleptics in patients with dementia: serious adverse effects*)

Prescrire International 2025; 34 (266): 21

Traducido por Salud y Fármacos, *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (2)

Tags: efectos adversos de neurolépticos en pacientes con demencia, riesgos cardiovasculares, renales y óseos de neurolépticos, neumonía y tromboembolismo venoso por uso de neurolépticos, riesgo de ictus e insuficiencia cardíaca relacionado con neurolépticos, resultados sobre neurolépticos en adultos mayores con demencia, efectos adversos frecuentes de neurolépticos

En 2024, un estudio que usó una base de datos británica de clínica médica, vinculada a datos de hospitalizaciones y mortalidad, investigó varios efectos adversos conocidos de los neurolépticos en pacientes con demencia de 50 años o mayores [1].

Entre 1998 y 2018, la base de datos registró a 173.910 pacientes con demencia de 50 años o mayores. De estos pacientes, 35.339 se expusieron a un neuroléptico por primera vez. Cada uno de estos pacientes se emparejó con 15 controles que no recibieron neurolépticos [1].

En comparación con los controles, los pacientes expuestos tenían un riesgo mayor de padecer los siguientes trastornos durante los 90 días posteriores a la primera prescripción de un neuroléptico:

– neumonía: el riesgo aumentó aproximadamente el doble; la incidencia anual fue de aproximadamente un 6% en el grupo control;

– lesión hepática aguda: el riesgo aumentó 1,7 veces; la incidencia anual fue del 2,8% en el grupo control;

– tromboembolismo venoso: el riesgo aumentó 1,6 veces; la incidencia anual fue del 1,0% en el grupo control;

– ictus: el riesgo aumentó 1,6 veces; la incidencia anual fue del 3,5% en el grupo control;

– insuficiencia cardíaca: el riesgo aumentó 1,3 veces; la incidencia anual fue del 2,7% en el grupo control;

– fracturas: el riesgo aumentó 1,4 veces; la incidencia anual fue del 5,2% en el grupo control [1].

Dado que no se tomó en cuenta el paro cardiorrespiratorio y la muerte súbita, no se pudo establecer el riesgo de arritmias ventriculares [1].

En la práctica, los neurolépticos exponen a los adultos mayores con demencia a un riesgo de diferentes efectos adversos relativamente frecuentes y graves, incluyendo infecciones y trastornos cardiovasculares, renales y óseos. Esta es una razón para usarlos lo menos posible. Si de todas formas se opta por el tratamiento con un neuroléptico, es importante esforzarse al máximo por establecer la dosis mínima eficaz y reevaluar regularmente el beneficio del tratamiento [2].

Referencias

1. Mok PLH et al. “Multiple adverse outcomes associated with antipsychotic use in people with dementia: population based matched cohort study” *BMJ* 2024; 385: 16 pages.
2. Prescrire Rédaction “Neuroleptiques” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2024.

Opioides aumentan el riesgo de caídas graves, incluso mortales (*Opioids: increased risk of serious, even fatal, falls*)*Prescrire International* 2025; 34 (268): 78Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (2)**Tags:** riesgo de caídas en pacientes tratados con opioides, seguridad del tratamiento con opioides, incidencia de caídas y traumatismos secundarios graves en personas expuestas a opioides

En 2024, un estudio que usó las bases de datos de servicios médicos y de seguros médicos de Australia investigó el riesgo de caídas graves en pacientes que empezaban un tratamiento con opioides

En una cohorte de más de tres millones de adultos que empezaron un tratamiento con un opioide entre 2005 y 2018, 315.054 pacientes (es decir, 1 de cada 10) padecieron una caída grave, definida como la que provocó una visita a urgencias, la hospitalización o la muerte. De estas caídas, 5.210 fueron mortales. En este estudio, no se tomó en cuenta el contexto en el que ocurrieron las caídas [1].

En todos los grupos etarios, la incidencia de las caídas fue aproximadamente dos veces mayor en quienes se expusieron a un

opioide durante esa semana o la anterior, en comparación con quienes no se habían expuesto tan recientemente [1].

En todos los grupos etarios, el riesgo de caídas fue aproximadamente dos veces mayor durante los primeros 28 días de la exposición a un opioide en comparación con los períodos posteriores [2]

En la práctica, los opioides, al igual que otros medicamentos que alteran el estado de alerta, aumentan el riesgo de caídas graves e incluso mortales, sin importar la edad. Es importante informar a los pacientes sobre este riesgo de caídas y sobre el riesgo de padecer accidentes cuando manejan un vehículo.

Referencias

1. Hopkins RE et al. "Age-related risk of serious fall events and opioid analgesic use" *JAMA Intern Med* 2024; 184 (4): 394-401 + Suppl. 36 pages.
2. Prescrire Rédaction "Fiche E12i. Chutes médicamenteuses" *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2024.

Niños expuestos a progestágenos en el útero: ¿más cánceres?*(Children exposed to progestogens in utero: excess cancers?)**Prescrire International* 2025; 34 (268): 74-75Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (2)**Tags:** exposición intrauterina a progestágenos, eficacia de la progesterona para prevenir el aborto espontáneo y el parto prematuro, riesgo de cáncer tras la exposición intrauterina a la hidroxiprogesterona

- La *hidroxiprogesterona*, un progestágeno derivado de la progesterona, se ha usado durante varias décadas, en particular para prevenir el aborto espontáneo y el parto prematuro, a pesar de que no se ha demostrado su eficacia para esos problemas y de que se desconocen sus efectos adversos a largo plazo en los niños expuestos.
- En junio de 2024, el comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) recomendó que se suspendieran los permisos de comercialización de los productos que contienen *hidroxiprogesterona* debido a su falta de eficacia probada para prevenir el parto prematuro y a que conlleva un riesgo de cáncer para los niños expuestos en el útero.
- Durante alrededor de 50 años, se dio seguimiento a 234 niños expuestos a la *hidroxiprogesterona* en el útero en la década de 1960. Se descubrió que el riesgo de padecer cáncer era mayor en estos niños que en los controles que no se expusieron.
- Hay otros progestágenos —incluyendo a la *progesterona*— autorizados para prevenir el aborto espontáneo al comienzo del embarazo. Nuestra revisión bibliográfica no identificó ningún estudio epidemiológico riguroso sobre los efectos a largo plazo del uso de suplementos de *progesterona* durante el embarazo.
- En la práctica, es importante seguir aplicando las lecciones aprendidas del desastre del *dietilestilbestrol* (DES). Este

estrógeno sintético no esteroide y alterador endocrino se usó durante décadas para prevenir los abortos espontáneos. No tenía eficacia demostrada, pero se mostró que producía efectos nocivos que afectaban a varias generaciones. Es inaceptable que se exponga a las embarazadas y a sus hijos a medicamentos sin eficacia probada que se autorizaron hace décadas, sobre todo cuando emergen señales de seguridad.

La progesterona es una hormona natural que secretan principalmente los ovarios y la placenta. Contribuye a que continúe el embarazo [1,2].

La *hidroxiprogesterona*, un derivado de la progesterona, se ha usado desde mediados del siglo XX en varios países europeos, sobre todo para prevenir el aborto espontáneo y el parto prematuro. Las embarazadas y sus fetos se expusieron a este medicamento, sin ninguna evidencia de su eficacia, cuando se disponía de muy pocos datos sobre sus efectos adversos a largo plazo en los niños expuestos [1,3-8].

En junio 2024, el PRAC recomendó que se suspendieran los permisos de comercialización europeos de los productos que contienen *hidroxiprogesterona*, debido a la falta de datos que demuestren su eficacia para prevenir el parto prematuro y el riesgo de cáncer en los niños expuestos en el útero [9].

En agosto de 2024, la Agencia Francesa de Productos para la Salud (ANSM) anunció la suspensión del permiso de comercialización del *caproato de hidroxiprogesterona* (el último producto con *hidroxiprogesterona* que quedaba en el mercado francés) [10].

De manera más general, ¿cuáles son los principales datos disponibles en 2024 sobre el riesgo de cáncer en niños expuestos a un progestágeno en el útero?

234 niños expuestos a la hidroxiprogesterona en el útero, con seguimiento durante una mediana de 50 años. Se realizó un estudio de cohorte, publicado en 2022, usando los datos de más de 18.000 “pares” de madre-hijo que habían recibido atención prenatal entre 1959 y 1966. En los descendientes de esta cohorte, se identificaron los diagnósticos de cáncer hasta 2019 en el Registro de Cáncer de California, uno de los registros de cáncer más grandes en EE UU [7,8].

234 niños (mismo número de niños y niñas) estuvieron expuestos a la *hidroxiprogesterona* en el útero, y 18.517 no se expusieron. Se les dio seguimiento durante una mediana de 50 años.

Las madres de los 234 niños expuestos en el útero habían recibido 2,4 inyecciones en promedio durante el embarazo. En el 70% de los casos, habían recibido la primera dosis durante el primer trimestre. Aproximadamente un 40% de las inyecciones de *hidroxiprogesterona* se habían administrado en un contexto de riesgo de aborto espontáneo [7].

Aumento del riesgo de cáncer tras la exposición durante el primer trimestre del embarazo. Se diagnosticaron 23 cánceres entre los 234 niños expuestos en el útero (todos antes de los 50 años, incluyendo dos casos diagnosticados antes de cumplir 18), versus 985 cánceres en los 18.517 controles no expuestos [7].

Después de tomar en cuenta diferentes factores de confusión, como el año de nacimiento y el índice de masa corporal de la madre, se observó que el riesgo de cáncer era mayor en los niños expuestos a la *hidroxiprogesterona* durante el primer trimestre que en los que no se expusieron, con un cociente de riesgos ajustado (aHR) de 2,6 (intervalo de confianza del 95% [IC95]: 1,6-4,1) [7]. No se demostró que exista tal asociación tras la exposición durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo, pero dado que el número de niños expuestos únicamente durante esos periodos fue muy pequeño (69), no se puede descartar ese riesgo.

El riesgo de cáncer pareció aumentar con el número de inyecciones: alcanzó un aHR de 3,1 con tres inyecciones o más (IC95: 1,3-7,1).

Los análisis de subgrupo, en números más pequeños de niños, coincidieron con un aumento del riesgo de cáncer colorrectal, prostático y cáncer cerebral infantil tras la exposición a la *hidroxiprogesterona* durante el primer trimestre en comparación con la ausencia de exposición.

Una de las hipótesis propuestas por los autores para explicar el aumento del riesgo es su efecto alterador del sistema endocrino al inicio del embarazo, que afectó tanto a niñas como a niños durante este periodo. Sin embargo, el riesgo de cáncer pareció ser mayor en los niños sin importar en qué momento del embarazo ocurrió la exposición [7].

Nuestra búsqueda bibliográfica no identificó otros estudios rigurosos que se relacionaran con el riesgo de cáncer varias

décadas después de la exposición a la *hidroxiprogesterona* en el útero.

Además, la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés) de la OMS clasifica a los progestágenos como “*probablemente carcinogénicos para los humanos*” o “*posiblemente carcinogénicos para los humanos*” [9].

Las agencias sanitarias son lentas para proteger a las embarazadas y a sus hijos. La *hidroxiprogesterona* se autorizó en EE UU en la década de 1950 para prevenir el aborto espontáneo. Las dudas sobre su eficacia y el riesgo de malformaciones cardíacas en los lactantes expuestos se empezaron a vislumbrar en la década de 1970. Tras un largo periodo de debate, finalmente se retiró su permiso de comercialización en EE UU debido a la falta de datos que respaldaran su eficacia, y en ese país la *hidroxiprogesterona* no se comercializa desde 2020 [7].

No fue sino hasta mediados de 2024 que finalmente se reconoció a nivel europeo que el balance riesgo-beneficio de la *hidroxiprogesterona* es desfavorable para las embarazadas. Como parte de su reevaluación, el PRAC había solicitado previamente a las farmacéuticas que proporcionaran todos los datos disponibles sobre, en particular, la genotoxicidad *in vivo* e *in vitro*, la carcinogenicidad, y la toxicidad reproductiva y para el desarrollo [9,11].

También se les solicitó que proporcionaran una revisión de los datos disponibles sobre el riesgo de cáncer en los niños expuestos en el útero a la *hidroxiprogesterona* [8,11,12].

¿Y qué hay de la progesterona? Hay otros progestágenos autorizados para prevenir el aborto espontáneo al inicio del embarazo, como la *progesterona* en cápsulas blandas para administración oral o vaginal. Sin embargo, debido a la falta de eficacia demostrada para este problema, se la retiró de la lista de medicamentos reembolsables del sistema del seguro médico francés en 2017 [13,14].

A mediados de 2024, nuestra revisión de literatura no identificó ningún estudio epidemiológico riguroso sobre las consecuencias a largo plazo para los niños expuestos en el útero a suplementos de *progesterona*.

Medicamentos hormonales durante el embarazo: recordemos el desastre DES. A comienzos de 2025, la evaluación del riesgo de cáncer en los niños expuestos a la *hidroxiprogesterona* en el útero se basa en evidencia de baja calidad, pero es posible que exista un vínculo causal. También se puede cuestionar el posible riesgo de cáncer en los niños expuestos a suplementos de *progesterona* en el útero.

Esta situación nos recuerda el desastre del *dietilestilbestrol* (DES), y justifica que se actúe con precaución. El DES es un estrógeno sintético no esteroide y es un alterador endocrino. Se usó en embarazadas entre las décadas de 1950 y 1970 para prevenir el aborto espontáneo, pero no se había demostrado que fuera eficaz. Millones de mujeres en todo el mundo tomaron DES durante el embarazo. Sus hijos se expusieron a sus efectos nocivos (cánceres, malformaciones de

los órganos genitales internos, etc.), y sus nietos padecieron el riesgo de parto prematuro con consecuencias que en ocasiones fueron graves [15].

Es inaceptable que se siga exponiendo a las embarazadas y a sus hijos a medicamentos sin eficacia probada que se autorizaron hace décadas, sobre todo cuando emergen señales de seguridad.

Revisión producida de manera colectiva por el equipo editorial: sin conflictos de interés

Revisión de la literatura hasta el 7 de julio de 2024

1. Prescrire Rédaction “Progestatifs” + “Progestatifs (classification)” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2024.
2. Prescrire Rédaction “Le placenta, en bref” *Rev Prescrire* 2023; **43** (481): 830-831.
3. Cngof “Recommandations pour la pratique clinique. Prévention de la prématurité spontanée et de ses conséquences (hors rupture des membranes)” 2016: 587-608.
4. Prescrire Rédaction “Arrêts de commercialisation-Progestérone retard Pharlon° solution injectable à 500 mg” *Rev Prescrire* 2023; **43** (478): 586.
5. Prescrire Rédaction “Arrêts de commercialisation-Progestérone retard Pharlon° solution injectable à 250 mg” *Rev Prescrire* 2010; **30** (325): 823.

6. Prescrire Editorial Staff “Progestogens and prevention of preterm birth in women at risk. Evaluation results too heterogeneous to justify exposing women and children to these drugs” *Prescrire Int* 2016; **25** (173): 185-188.
7. Murphy CC et al. “In utero exposure to 17 α -hydroxyprogesterone caproate and risk of cancer in offspring” *Am J Obstet Gynecol* 2022; **226** (1): 132.e1-132.e14.
8. EMA - CHMP “Public assessment report for hydroxyprogesterone caproate EMEA/H/A-31/1528” 31 May 2024: 23 pages + “Annex I”: 2 pages.
9. IARC monographs “Progestogens” 5 July 2024. monographs.iarc.who.int/ list-of-classifications accessed 9 July 2024: 1 page.
10. ANSM “L’autorisation de mise sur le marché du médicament Progestérone Retard Pharlon (caproate d’hydroxyprogestérone) est suspendue”. Published online at www.ansm.sante.fr 21 August 2024: 4 pages.
11. EMA “Hydroxyprogesterone caproate medicines to be suspended from the EU market” 28 June 2024: 3 pages.
12. EMA “PRAC List of questions” 12 May 2023: 4 pages.
13. ANSM “RCP-Utrogestan 100 mg” 26 April 2024.
14. Prescrire Rédaction “Progestérone vaginale: déremboursée en prévention d’avortements jusqu’à la 12e semaine de grossesse” *Rev Prescrire* 2018; **38** (415): 342.
15. Prescrire Editorial Staff “Prenatal DES exposure: long-term somatic effects” *Prescrire Int* 2011; **20** (121): 265

Pentosano polisulfato. Asociación entre el pentosano polisulfato y la maculopatía: hallazgos de un estudio nacional basado en la población en Corea (*Association between Pentosan Polysulfate and Subsequent Maculopathy: Insights from a Nationwide Population-Based Study in Korea*)

Kim MS, Choi YJ, Ji E, Song SH, Joo K, Park SJ, Woo SJ.

Ophthalmology. 2025;132(1):108-114. doi: 10.1016/j.ophtha.2024.07.027.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39089371>

Traducido por Salud y Fármacos, Publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (2)

Tags: uso pentosano polisulfato, asociación entre el uso de pentosano polisulfato con maculopatía, riesgo de maculopatía en población asiática por uso de pentosano polisulfato, cistitis y pentosano polisulfato, desarrollo de maculopatía en población de coreana expuesta a pentosano polisulfato

Objetivo. Determinar la asociación entre el uso de *pentosano polisulfato* (PPS) y el desarrollo posterior de maculopatía en una población asiática.

Diseño. Estudio de cohorte retrospectivo a nivel nacional y basado en la población, utilizando la base de datos del Servicio de Revisión y Evaluación del Seguro de Salud (HIRA) de Corea del Sur.

Participantes. Un total de 103.553 individuos en el grupo de usuarios de PPS y 205.792 individuos en el grupo de no usuarios de PPS, todos diagnosticados recientemente con cistitis entre 2009 y 2020.

Métodos. Se evaluó la asociación entre el uso de PPS y la maculopatía utilizando un modelo de riesgos proporcionales de

Cox dependiente del tiempo. Además, se realizaron dos análisis de sensibilidad definiendo a los usuarios de PPS como individuos con un período de observación superior a 6 meses desde la prescripción inicial o aquellos con una dosis acumulada superior a 9 g, utilizando el mismo tipo de análisis.

Principales mediciones de resultado. Las mediciones de resultado incluyeron las razones de riesgo (HR) para la asociación entre el uso de PPS y la maculopatía.

Resultados. El uso de PPS se asoció con un mayor riesgo de desarrollar maculopatía en análisis univariado (HR, 1,7; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,66-1,75) y multivariado (HR, 1,34; IC del 95%, 1,31-1,38). Estos resultados también se confirmaron en dos análisis de sensibilidad. La dosis acumulada media de PPS para la cohorte fue de 37,2 $\pm$ 76,7 g.

Conclusiones. En este estudio de cohortes a nivel nacional que involucra a una población asiática de Corea del Sur, los individuos con cistitis que utilizan PPS presentaron un mayor riesgo de desarrollar maculopatía posterior.

Vacuna materna basada en la proteína F de prefusión del VRS: parto prematuro y otros resultados*(RSV Prefusion F Protein–Based Maternal Vaccine — Preterm Birth and Other Outcomes)*

Ilse Dieussaert, Joon Hyung Kim, Sabine LuikClaudia Seidl, Wenji Pu, Jens-Ulrich Stegmann, et al.

NEJM, 13 de marzo 2025

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2305478>

Traducido por Salud y Fármacos, Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (2)

Tags: parto prematuro relacionado con vacuna basada en la proteína F de prefusión del VRS**Resumen**

Antecedentes. La vacunación contra el virus sincitial respiratorio (VSR) durante el embarazo podría proteger a los recién nacidos de la enfermedad por VSR. Se requiere información sobre la eficacia y seguridad de un candidato a vacuna basado en la proteína F prefusión del VSR (RSVPreF3-Mat) para que se pueda utilizar en embarazadas.

Métodos. Llevamos a cabo un ensayo de fase 3 con mujeres embarazadas de entre 18 y 49 años para evaluar la eficacia y seguridad de la vacuna RSVPreF3-Mat. Las mujeres fueron asignadas aleatoriamente en una proporción 2:1 para recibir RSVPreF3-Mat o placebo entre la semana 24 días 0 y la semana 34 días 0 de gestación.

Los criterios primarios de valoración fueron los casos evaluados médicamente de enfermedad de las vías respiratorias inferiores asociada al VRS, graves y sin tener en cuenta el nivel de gravedad, desde el nacimiento hasta los 6 meses, y la seguridad en los niños desde el nacimiento hasta los 12 meses.

Después de observar un mayor riesgo de parto prematuro en el grupo que recibió la vacuna en comparación con el grupo placebo, se detuvo la inscripción y la vacunación de manera anticipada, y se realizaron análisis exploratorios de la señal de seguridad sobre el parto prematuro.

Resultados. Los análisis incluyeron a 5.328 mujeres embarazadas y 5.233 recién nacidos; no se alcanzó la inscripción de aproximadamente 10.000 mujeres embarazadas y sus recién

nacidos porque la inscripción se detuvo anticipadamente. Se siguió a 3.426 niños de ambos sexos en el grupo que recibió la vacuna y a 1.711 en el grupo placebo, desde el nacimiento hasta los 6 meses; 16 y 24 infantes, respectivamente, tuvieron alguna enfermedad respiratoria baja asociada al VSR evaluada médicamente (eficacia de la vacuna, 65,5%; intervalo creíble del 95%, 37,5 a 82,0), y 8 y 14, respectivamente, tuvieron enfermedad respiratoria baja grave asociada al VSR evaluada médicamente (eficacia de la vacuna, 69,0%; intervalo creíble del 95%, 33,0 a 87,6).

El parto prematuro ocurrió en el 6,8% de las embarazadas (237 de 3.494) en el grupo que recibió la vacuna y en el 4,9% de las embarazadas (86 de 1.739) en el grupo placebo (riesgo relativo, 1,37; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,08 a 1,74; P=0,01); la muerte neonatal ocurrió en el 0,4% (13 de 3.494) y en el 0,2% (3 de 1.739), respectivamente (riesgo relativo, 2,16; IC del 95%, 0,62 a 7,56; P=0,23), un desequilibrio probablemente atribuible al mayor porcentaje de partos prematuros en el grupo de la vacuna. No se observó ninguna otra señal de seguridad.

Conclusiones. Los resultados de este ensayo, en el que se detuvo la inscripción de manera anticipada debido a preocupaciones de seguridad, sugieren que los riesgos de cualquier enfermedad respiratoria baja asociada al VSR y de la enfermedad respiratoria baja grave evaluada médicamente entre los infantes fueron menores con la vacuna candidata contra el VSR que con el placebo, pero que el riesgo de parto prematuro fue mayor con la vacuna candidata.

Nota: Estudio financiado por GlaxoSmithKline Biologicals; (número de ensayo clínico, NCT04605159).

Interacciones**Etinilestradiol + clormadinona: tromboembolismo venoso** (*Ethinylestradiol + chlormadinone: venous thromboembolism*)*Prescrire International* 2025; 34 (267): 49

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (2)

Tags: clormadinona más etinilestradiol aumenta riesgo de tromboembolismo, riesgos anticonceptivos, anticonceptivo combinado con clormadinona y tromboembolismo venoso

Diferentes países europeos han autorizado una combinación de estrógeno y progestágeno que contiene 30 microgramos de *etinilestradiol* y 2 mg de *clormadinona*, bajo la marca Belara, para su uso como anticonceptivo oral monofásico [1,2]. El riesgo asociado al uso de *clormadinona* con este propósito no se había evaluado apropiadamente [1].

En marzo de 2024, las agencias reguladoras de Italia y Alemania publicaron los resultados de un metaanálisis de cuatro estudios epidemiológicos que evaluaron este riesgo en un total de 12.710

mujeres expuestas a esta combinación, en comparación con 18.669 mujeres que se expusieron a otro anticonceptivo combinado (30 microgramos de *etinilestradiol* + 0,15 mg de *levonorgestrel*) [2,3].

Las mujeres expuestas a la combinación de *etinilestradiol* + *clormadinona* tuvieron un riesgo mayor de tromboembolismo venoso, con un cociente de riesgos (HR) de 1,3 (intervalo de confianza del 95%: 0,7-2,1). Este resultado no es estadísticamente significativo, pero dado el intervalo de confianza amplio, no se puede descartar un riesgo relativo considerablemente mayor a 1,0 [2,3].

Hasta el 16 de abril de 2024, el resumen francés de las características del producto (RCP) de Belara mencionaba que “*aún se desconoce cómo el riesgo [de tromboembolismo venoso] se compara al de las combinaciones que contienen levonorgestrel*” [4].

En 2024, la EMA estimó que el riesgo de tromboembolismo venoso en 10.000 mujeres expuestas a un anticonceptivo combinado de estrógeno y progestágeno durante un año era de aproximadamente:

- 5 a 7 casos con *etinilestradiol* combinado con un progestágeno como *levonorgestrel*, *norgestimato* o *noretisterona*, y un riesgo “*tal vez de la misma magnitud*” con *nomegestrol*;
- 6 a 9 casos con *etinilestradiol* combinado con *clormadinona*;
- 8 a 11 casos con *etinilestradiol* combinado con *dienogest*;
- 9 a 12 casos con *etinilestradiol* combinado con *gestodeno*, *desogestrel* o *drospirenona*;
- 6 a 12 casos con *etinilestradiol* combinado con *etonogestrel* o *norelgestromina* [2,3].

En las que no toman un anticonceptivo combinado, el riesgo es de 2 casos por cada 10.000 mujeres por año.

En la práctica, el medicamento de referencia para la anticoncepción es una combinación de *etinilestradiol* (20 microgramos a 40 microgramos) con un progestágeno con un balance riesgo-beneficio bien establecido, como el *levonorgestrel* [5].

Referencias:

1. Prescrire Rédaction “Contraceptifs oraux estroprogestatifs. Contraceptifs oraux progestatifs, en prise continue (commercialisés en France au 2 avril 2024)” *Rev Prescrire* 2024; 44 (487): 352.
2. Agenzia Italiana del Farmaco “Combined hormonal contraceptive (CHC) – chlormadinone acetate/ethinylestradiol. Slightly increased risk of venous thromboembolism in women using chlormadinone acetate and ethinylestradiol containing combined hormonal contraceptives” 22 March 2024: 3 pages.
3. Bfarm “Kombinierte hormonale Kontrazeptiva - Chlormadinonacetat/Ethinylestradiol: leicht erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien bei Frauen, die kombinierte hormonale Kontrazeptiva anwenden, die Chlormadinonacetat und Ethinylestradiol enthalten” 2024: 6 pages.
4. ANSM “RCP- Belara” 16 February 2023.
5. Prescrire Rédaction “Contraception” Premiers Choix Prescrire, updated March 2024: 8 pages.

Inhibidores de puntos de control inmunitarios (ICI). **Miocarditis asociada a ICI reportada al sistema de notificación de eventos adversos de la FDA: tendencias en farmacovigilancia y resultados** (*Immune checkpoint inhibitor-related myocarditis reported through the FDA adverse event reporting system: pharmacovigilance trends in reporting and outcomes*)

David J. Reeves, Kevin Leffers y Vijay U. Rao

Frontiers in Oncology, feb 27, 2025. DOI: 10.3389/fonc.2025.1498817

<https://www.researchgate.net/publication/389788986> *Immune checkpoint Inhibitor related myocarditis reported through the FDA adverse event reporting system pharmacovigilance trends in reporting and outcomes* (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (2)*

Tags: Miocarditis asociada a Inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI), miocarditis asociada al uso de *durvalumab* y *nivolumab/relatlimab*, tendencias en farmacovigilancia de aumento en eventos adversos asociados a ICI

Resumen

Introducción. A medida que el uso de inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI) continúa expandiéndose, es importante estar atentos a sus efectos secundarios raros pero graves, como la miocarditis. Múltiples análisis de bases de datos de eventos adversos han demostrado una asociación entre los ICI y la miocarditis; sin embargo, dado el rápido aumento en su uso terapéutico, la introducción de múltiples nuevos ICI y la ampliación de indicaciones, no está claro si las tendencias en la notificación y los resultados están evolucionando.

Métodos: Se analizó el Sistema de Notificación de Eventos Adversos de la FDA para investigar la asociación entre los ICI y la miocarditis, así como las tendencias en los informes de miocarditis en los reportes presentados entre 2012 y el primer trimestre de 2023.

Resultados: Después de eliminar los casos duplicados, se reportaron 1.326 casos de miocarditis en pacientes que recibían ICI. La mayoría de los casos reportados se presentaron en hombres (62%) y la mediana de edad fue de 69 años.

De acuerdo con el aumento en el uso, el número de casos reportados por año incrementó cada año. La razón de probabilidad de reporte (ROR, por su sigla en inglés) para todos los ICI incluidos en el análisis fue 30,1 (intervalo de confianza del 95%: 28.4-32.0). Los ROR individuales para los medicamentos oscilaron entre 12,3 para *durvalumab* y 168,5 para *nivolumab/relatlimab*. La tasa de fatalidad global de todos los casos fue del 37%. Se encontró una diferencia significativa en la tasa de fatalidad entre 2018 y 2022 (45% vs 33%, respectivamente, $p=0,017$).

Discusión: La miocarditis sigue estando asociada con los ICI, con un aumento en el número de casos reportados, acorde con el mayor uso; sin embargo, los resultados parecen estar mejorando, con menos casos reportados como fatales.

Inhibidores de proteasa. Avances en la gestión de interacciones medicamentosas en el tratamiento del VIH

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (2)

Tags: régimen de unidosis en tratamiento del VIH, adherencia al tratamiento de VIH, eficacia de la supresión viral con potenciadores como *ritonavir* o *cobicistat*

Ideas principales

Ken S. Ho, de la facultad de medicina de la Universidad de Pittsburgh, en Pittsburgh, Pennsylvania, escribe sobre los avances en los regímenes de tratamiento del VIH, especialmente en el uso de Inhibidores de Proteasa (PI, por su sigla en inglés). Los regímenes de una sola tableta (STR) han reducido el número de pastillas que hay que tomar, simplificando el tratamiento y mejorando la adherencia.

El efecto de los inhibidores de proteasa se debe potenciar con inhibidores de CYP3A4, como *ritonavir* o *cobicistat*, para asegurar una supresión viral constante y eficaz. Sin embargo, estos agentes de refuerzo interfieren con la enzima CYP3A4, lo que genera interacciones medicamentosas significativas con otros fármacos de uso frecuente. Es crucial gestionar cuidadosamente estas interacciones, especialmente cuando los pacientes tienen comorbilidades o están tomando múltiples medicamentos.

Entre los medicamentos que pueden interactuar con los PI se incluyen anticoagulantes, esteroides e inmunosupresores. Las interacciones con corticosteroides nasales, como *fluticasona*, pueden ocasionar efectos secundarios graves como el síndrome de Cushing o insuficiencia suprarrenal.

La adherencia al tratamiento antirretroviral sigue siendo uno de los mayores desafíos, y los regímenes STR han demostrado ser una solución eficaz porque simplifican la terapia. Sin embargo, las interacciones medicamentosas asociadas con los PI deben ser cuidadosamente monitoreadas.

Las tecnologías emergentes, como las alertas clínicas impulsadas por inteligencia artificial, pueden ayudar a identificar interacciones medicamentosas significativas, mejorando la seguridad y los resultados para los pacientes.

De cara al futuro, las tecnologías emergentes, como la inteligencia artificial, jugarán un papel clave en la mejora de la gestión de interacciones medicamentosas y en la optimización de la adherencia al tratamiento, lo que permitirá enfrentar los retos del tratamiento del VIH y ofrecer opciones más personalizadas.

Ken S. Ho, es especialista en enfermedades infecciosas y es reconocido por su trabajo en la atención del VIH y la profilaxis previa a la exposición, además de ser director médico del *Pitt Men's Study*. Su investigación se centra en avanzar en las estrategias de prevención del VIH.

Fuente original:

Ho, K. S. Exploring drug interactions of protease inhibitors to treat HIV. Clinical Content Hub. Infectious Disease Advisor, Apr 10, 2025. <https://www.infectiousdiseaseadvisor.com/cch/hiv-protease-inhibitors-drug-interactions-darunavir-cobicistat-emtricitabine-tenofovir-alafenamide/>

Polifarmacia en adultos mayores y riesgo de múltiples interacciones medicamentosas

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (2)

Tags: polifarmacia en adultos mayores, riesgos de la polifarmacia en adultos mayores, betabloqueadores anulan el efecto de epinefrina, combinaciones peligrosas de medicamentos en adultos mayores

Un reciente artículo de *U.S. News & World Report* advierte sobre los riesgos de las interacciones medicamentosas, especialmente en adultos mayores que toman múltiples fármacos al mismo tiempo, una práctica conocida como polifarmacia.

A través del caso de un paciente de 75 años que sufrió una reacción alérgica grave, se evidenció cómo los betabloqueantes que tomaba anularon el efecto de la epinefrina administrada por los servicios de emergencia, situación que ni el paciente ni los técnicos conocían.

Este ejemplo refleja la falta de información y seguimiento cuando los tratamientos son prolongados, así como la necesidad de mejorar la comunicación entre profesionales y pacientes. Según los CDC, un tercio de los adultos entre 60 y 79 años toma cinco o más medicamentos distintos, lo que incrementa el riesgo de reacciones adversas.

Entre las combinaciones más peligrosas que se deben evitar se encuentran: betabloqueantes con *epinefrina*, anticoagulantes con

AINE, estatinas con antibióticos macrólidos, inhibidores de la ECA con diuréticos ahorradores de potasio, ISRS con triptanes, benzodiacepinas con opioides, inhibidores de la bomba de protones con *clopidogrel*, litio con diuréticos tiazídicos, *digoxina* con *verapamilo*, *metformina* con contrastes yodados, anticonceptivos con ciertos antibióticos o anticonvulsivantes, antihistamínicos con alcohol, ISRS con AINE, inhibidores de la MAO con alimentos ricos en tiramina, *levodopa* con antipsicóticos típicos, *teofilina* con fluoroquinolonas, anticonvulsivantes con anticoagulantes, antifúngicos azólicos con benzodiacepinas, corticoides con AINE y antiretrovirales para tratar el VIH con estatinas.

La prevención de estas interacciones medicamentosas requiere una revisión periódica de los tratamientos, evitar la automedicación y emplear sistemas de alerta que identifiquen a las personas con mayor riesgo de interacciones, como por ejemplo los adultos mayores con polifarmacia.

Fuente original:

Donvito, T. 20 interacciones medicamentosas que deberías conocer. U.S. News & World Report, Feb 21, 2025. <https://health.usnews.com/otc/articles/drug-interactions-you-should-know-about>

Precauciones

Análisis exploratorio de desproporcionalidad de la neumonía eosinofílica potencialmente inducida por fármacos utilizando el sistema de notificación de eventos adversos de la FDA, EE UU (*Exploratory disproportionality analysis of potentially drug-induced eosinophilic pneumonia using United States Food and Drug Administration adverse event reporting system*)

Ashwin Kamath

Nature, Scientific Report Article 2025, 1455, enero 9

<https://www.nature.com/articles/s41598-025-85681-0>

Traducido por Salud y Fármacos, Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (2)

Tags: neumonía eosinofílica causada por medicamentos, casos reportados de neumonía eosinofílica por fármacos, series de casos sobre neumonía eosinofílica inducida por *daptomicina*, *naltrexona* y *prednisona*

Resumen

La neumonía eosinofílica (NE) inducida por medicamentos es una reacción adversa poco frecuente. Se han reportado muchos medicamentos que pueden causar NE, pero la evidencia consiste principalmente en informes de casos o series de casos.

Este estudio tiene como objetivo realizar un análisis exploratorio de la base de datos del Sistema de Reportes de Eventos Adversos (FAERS) de la FDA, para identificar medicamentos previamente desconocidos que puedan causar NE y complementar la evidencia disponible sobre los medicamentos que pueden provocarla.

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo de casos y no casos utilizando informes individuales de eventos de seguridad (*individual case safety reports o ICSR*), reportados al FAERS desde el primer trimestre de 2004 hasta el segundo trimestre de 2024. Los casos de NE potencialmente inducida por medicamentos se identificaron utilizando la aplicación OpenVigil, realizando búsquedas de alcance estrecho y amplio utilizando los términos preferidos del Diccionario Médico de Actividades Regulatorias (*Medical Dictionary of Regulatory Activities*). Se utilizó como lista base a los medicamentos descritos en la literatura que han causado NE para categorizar los medicamentos conocidos y desconocidos.

Se realizó un análisis de desproporcionalidad, considerando como una señal de reporte desproporcionado (SDR, por su sigla en inglés) una razón de probabilidades de reporte > 2 , un límite inferior del intervalo de confianza del 95% > 1 y un mínimo de 3 casos reportados. Durante el período de estudio, se presentaron 8,702.548 ICSR al FAERS. De éstos, reportaron NE 855 ICSR (utilizando la búsqueda de alcance estrecho) y 1.411 ICSR (utilizando la búsqueda de alcance amplio).

Los tres medicamentos más comúnmente reportados con una SDR para NE utilizando la búsqueda de alcance estrecho fueron *daptomicina*, *naltrexona* y *prednisona*. Las indicaciones más comunes para el uso de estos medicamentos fueron infecciones, condiciones inmunológicas, asma y trastornos del sistema nervioso central. En total, hubo 45 medicamentos con una SDR para los que no se había descrito evidencia en la literatura disponible.

El número de medicamentos implicados en causar NE ha aumentado a lo largo de los años. Varios agentes antimicrobianos, seguidos de medicamentos que afectan el sistema nervioso central y medicamentos anticancerígenos, incluidos los anticuerpos monoclonales, pueden producir NE.

La lista de medicamentos sospechosos identificados en este estudio, especialmente aquellos con SDR y evidencia en la literatura, debe considerarse seriamente como una posible causa en pacientes que presentan neumonía no explicada por otras causas.

Sangrado en Anticoagulación para la fibrilación auricular

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (2)

Tags: Estudio canadiense sobre anticoagulantes y sangrados, Fibrilación auricular y tratamiento anticoagulante, Relación entre eventos hemorrágicos y diagnóstico de cáncer, Pacientes con fibrilación auricular y riesgo de cáncer, Sangrado gastrointestinal y riesgo de cáncer

Un estudio canadiense analizó los datos de 119.480 pacientes de 66 años o más con fibrilación auricular que iniciaron tratamiento anticoagulante (mayoritariamente con anticoagulantes orales directos: 69,3%), entre 2008 y 2022 en Ontario, para evaluar la relación entre eventos hemorrágicos y diagnósticos posteriores de cáncer.

Se observó que el 21,8% de los pacientes presentó episodios de sangrado en los dos años posteriores al inicio del tratamiento, mientras que el 4,9% fue diagnosticado con una malignidad en ese mismo periodo; estos pacientes que experimentaron sangrado

mostraron un mayor riesgo de diagnóstico de cáncer (HR 4,0, IC 95% 3,8-4,3). La asociación varió según el sitio del sangrado: en casos de sangrado gastrointestinal se registró un HR ajustado de 5,0 para cualquier cáncer, aumentando a 15,3 cuando el cáncer se localizaba en el sitio del sangrado; de igual forma, el sangrado genitourinario presentó un HR de 5,0 para cualquier cáncer y 11,8 cuando el cáncer coincidía con el sitio del sangrado; el sangrado respiratorio tuvo un HR ajustado de 4,0 en general y de 10,1 cuando el tumor se ubicaba en esa área.

Por otro lado, las hemorragias intracraneales y nasofaríngeas mostraron asociaciones más débiles y sin significancia estadística a nivel de localización específica del cáncer, mientras que no se encontró asociación con el cáncer de mama. Además, entre los pacientes diagnosticados con cáncer, aquellos con antecedentes de sangrado tendieron a presentar la enfermedad en una etapa menos avanzada, lo que sugiere una mayor probabilidad de

detección temprana y, por ende, mejores opciones de tratamiento y curación.

Los autores del estudio señalan que, dado que el sangrado podría ser atribuido a la medicación en lugar de a una patología intrínseca, se debe promover la educación y la realización de pruebas diagnósticas oportunas en pacientes con fibrilación auricular en tratamiento con anticoagulantes tras un episodio hemorrágico, lo cual puede aumentar la confianza para reanudar la terapia si se determina la ausencia de patologías graves.

Este estudio tiene las limitaciones propias del diseño observacional, como la posible influencia de otros agentes antiplaquetarios y la falta de evaluaciones diagnósticas

sistemáticas en todos los casos de sangrado, lo que podría haber afectado el registro de datos.

En conjunto, estos hallazgos subrayan la importancia de investigar de manera proactiva los episodios de sangrado en pacientes anticoagulados, dado que esta estrategia podría permitir la detección de cáncer en etapas tempranas, favoreciendo un manejo clínico más efectivo y potencialmente incrementando las tasas de curación.

Fuente original:

MedPage Today. *Cancer Diagnoses Cluster in Bleeders on Anticoagulation Therapy*, feb 25, 2020).
<https://www.medpagetoday.com/cardiology/prevention/114307>

Aripiprazol. El antidepresivo aripiprazol induce efectos adversos en el desarrollo neural durante la génesis de organoides corticales (*Antidepressant aripiprazole induces adverse effects on neural development during cortex organoid generation*)

Youngin Jeong, Suil Son, Jiyun Park, C-Yoon Kim, Jin Kim.

Reproductive Toxicology 2025; 133

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0890623825000334>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (2)

Tags: efectos adversos en el feto inducidos por aripiprazol, alteraciones del desarrollo neural del feto en mujeres expuestas al aripiprazol durante el embarazo, seguridad de los antidepresivos durante el embarazo

Resumen

Un número significativo de mujeres experimenta síntomas de ansiedad y depresión durante el embarazo, por lo que se les prescribe antidepresivos, incluyendo el *aripiprazol*.

Sin embargo, aunque algunos estudios en animales han reportado que es tóxico para el desarrollo, no hay investigación sobre los posibles riesgos que el *aripiprazol* puede representar para el feto, particularmente en lo que respecta al desarrollo neural, y tampoco se conocen los modelos apropiados para verificar estos efectos.

Este estudio investiga el impacto del *aripiprazol* en el desarrollo neural utilizando organoides del córtex, que pueden modelar de manera efectiva el desarrollo y la función cerebral humana, superando las diferencias entre especies.

Se generaron organoides del córtex y se expusieron al *aripiprazol* en concentraciones de 0.3–9 μ M durante 4 semanas. Evaluamos los cambios morfológicos, la viabilidad celular, la expresión génica, la tinción de inmunofluorescencia y la función electrofisiológica.

Los resultados revelaron que el *aripiprazol* provocó reducciones significativas en el tamaño de los organoides y un aumento de la muerte celular, particularmente en las concentraciones más altas.

El análisis de inmunofluorescencia mostró anomalías en los patrones de expresión de las células madre neurales y los marcadores neuronales.

Además, la PCR en tiempo real demostró una disminución de la expresión de genes relacionados con las células madre neurales, la diferenciación y migración neural, la maduración, la sinaptogénesis y la gliogénesis, así como un aumento en la expresión de genes relacionados con la apoptosis.

Los registros electrofisiológicos indicaron que la actividad neural estaba deteriorada, algo que se evidenció al observar tasas de activación neuronal promedio reducidas.

Nuestro estudio es el primero en demostrar que el *aripiprazol* induce efectos adversos graves en el desarrollo neural, afectando aspectos funcionales, moleculares y morfológicos.

Los hallazgos ayudarán a comprender mejor los riesgos asociados al uso de antidepresivos durante el embarazo, en términos de desarrollo neural, y sugieren que los organoides del córtex son un modelo valioso para evaluar posibles sustancias tóxicas en el neurodesarrollo.

Impacto en la función cerebral del consumo reciente y a lo largo de la vida de cannabis

(*Brain Function Outcomes of Recent and Lifetime Cannabis Use*)

Joshua L. Gowin, Jarrod M. Ellingson, Hollis C. Karoly, Peter Manza, J. Megan Ross, Matthew E. Sloan, Jody L. Tanabe, et al.
JAMA Network Open Access, 28 de enero 2025

<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.57069>

Traducido por Salud y Fármacos, *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (2)

Tags: efectos del cannabis en la función cerebral, uso excesivo de cannabis y activación cerebral, cannabis y memoria de trabajo, uso reciente de cannabis y activación cerebral, uso reciente de cannabis y activación cerebral de áreas de memoria, trabajo y motoras

Resumen

Importancia. El uso de cannabis ha aumentado en todo el mundo, pero sus efectos sobre la función cerebral no se conocen totalmente, lo que resalta la necesidad de determinar mejor el

impacto del consumo reciente y a largo plazo del cannabis en la actividad cerebral.

Objetivo. Analizar la asociación entre el historial de uso excesivo de cannabis durante toda la vida y el uso reciente de cannabis, con la activación cerebral al realizar una variedad de funciones cerebrales en una gran muestra de adultos jóvenes que residen en EE UU.

Diseño, Ubicación y Participantes. Este estudio transversal utilizó datos recogidos entre agosto de 2012 y 2015 (publicados en 2017), del Proyecto Conectoma Humano (*Human Connectome Project*). Se incluyó en el análisis a los adultos jóvenes (de 22 a 36 años) con datos de resonancia magnética (RM), toxicología urinaria y uso de cannabis. Los datos se analizaron entre el 31 de enero y el 30 de julio de 2024.

Exposiciones: El historial de uso excesivo de cannabis se evaluó utilizando la Evaluación Semi-Estructurada para la Genética del Alcoholismo, con variables para el historial de vida y diagnóstico de dependencia de cannabis. Los individuos fueron agrupados como consumidores excesivos de cannabis a lo largo de la vida si habían consumido más de 1000 usos, como consumidores moderados si habían acumulado entre 10 y 999 usos, y como no consumidores si habían tenido menos de 10 usos. Los participantes proporcionaron muestras de orina el día de la exploración para evaluar el uso reciente. También se incluyó el diagnóstico de dependencia de cannabis (según los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, Cuarta Edición).

Resultados y mediciones principales: La activación cerebral se evaluó para cada una de las siete tareas administradas durante la sesión de RM funcional (memoria de trabajo, recompensa, emoción, lenguaje, motora, evaluación relacional y teoría de la mente). Se observó la activación media de las regiones principales asociadas con cada tarea a través del contraste.

El análisis principal fue un modelo de regresión de efectos mixtos lineales (un modelo por tarea), que examinó la asociación entre el uso de cannabis durante toda la vida y el uso reciente de cannabis con el valor medio de activación cerebral.

Resultados: La muestra consistió en 1.003 adultos (edad media [DE], 28,7 [3,7] años; 470 hombres [46,9%] y 533 mujeres [53,1%]). Un total de 63 participantes eran asiáticos (6,3%), 137 eran negros (13,7%) y 762 eran blancos (76,0%).

Según los criterios de consumo del historial de vida, 88 participantes (8,8%) fueron clasificados como usuarios excesivos de cannabis, 179 (17,8%) como usuarios moderados y 736 (73,4%) como no usuarios.

El uso excesivo durante toda la vida (Cohen $d = -0,28$ [IC 95%, $-0,50$ a $-0,06$]; P corregido por tasa de descubrimiento falso = $,02$), se asoció con una menor activación en la tarea de memoria de trabajo. Las regiones asociadas con un historial de uso excesivo incluyeron la ínsula anterior, el córtex prefrontal medial y el córtex prefrontal dorsolateral.

El uso reciente de cannabis se asoció con un peor rendimiento y una menor activación cerebral en las tareas de memoria, de trabajo y motoras, pero las asociaciones entre el consumo reciente y la activación cerebral no superaron la corrección de la tasa de falsos descubrimientos. Ninguna otra tarea se asoció con el historial de consumo excesivo durante la vida, el uso reciente o el diagnóstico de dependencia.

Conclusiones y Relevancia. En este estudio con adultos jóvenes, el consumo excesivo de cannabis a lo largo de la vida se asoció con una menor activación cerebral durante una prueba de memoria de trabajo. Estos hallazgos identifican consecuencias negativas asociadas con el consumo excesivo de cannabis a lo largo de la vida y la memoria de trabajo en adultos jóvenes sanos, que podrían ser duraderas.

EE UU investiga riesgos graves por ceftriaxona

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (2)

Tags: riesgos graves de *ceftriaxona*, retiro temporal hospitalario de *ceftriaxona*, posibles efectos secundarios graves relacionados con la *ceftriaxona*

El Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), en colaboración con el Departamento de Salud Pública de Alabama (ADPH), investiga posibles efectos secundarios graves relacionados con la *ceftriaxona*, un antibiótico ampliamente utilizado para tratar infecciones bacterianas.

En Alabama, se reportaron 11 casos con síntomas compatibles con reacciones anafilácticas, como dificultad para respirar, urticaria y descamación de la piel. Aunque no se ha confirmado una relación causal directa, algunos hospitales han retirado temporalmente el medicamento como medida de precaución.

A nivel internacional, autoridades de Europa y Canadá han advertido previamente sobre riesgos neurológicos, como encefalopatía, asociados con *ceftriaxona*. En 2019, la FDA

también supervisó el retiro de lotes contaminados con partículas visibles, por potencial riesgo vascular y pulmonar.

En México, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris), no ha emitido alertas relacionadas, y los efectos adversos reportados internacionalmente no han tenido impacto significativo en el país. La Facultad de Medicina de la UNAM reafirma que, aunque la *ceftriaxona* puede generar efectos secundarios, la mayoría son leves y reversibles.

Las autoridades sanitarias estadounidenses recomiendan a los profesionales de la salud informar adecuadamente a los pacientes sobre los riesgos potenciales y mantener protocolos de respuesta ante reacciones adversas. También se enfatiza la importancia de reportar cualquier evento grave para fortalecer la vigilancia farmacológica.

Fuente original:

Barragán, B. *Ceftriaxona: Estados Unidos investiga la medicina por posibles efectos graves*. El Informador. enero 24, 2025.

<https://www.informador.mx/internacional/Ceftriaxona-Estados-Unidos-investiga-la-medicina-por-posibles-efectos-graves-20250124-0061.html>

Corticoides Inhalados. Impacto a largo plazo del uso de corticosteroides inhalados en la salud de pacientes con EPOC

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (2)

Tags: riesgos a largo plazo de corticosteroides inhalados y Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), exposición prolongada a corticosteroides inhalados, diabetes tipo 2 en personas con exposición prolongada a corticosteroides inhalados; neumonía, osteoporosis y fracturas no traumáticas tras exposición prolongada a corticosteroides inhalados

El estudio, Resultados Adversos Asociados con el Uso de Corticosteroides Inhalados en Individuos con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica publicado en *The Annals of Family Medicine* [1], analiza los riesgos a largo plazo del uso de Corticosteroides Inhalados (IC, por su sigla en inglés) en la gestión de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC).

Utilizando datos de las historias clínicas electrónicas, los investigadores compararon los efectos adversos de la exposición prolongada (más de 24 meses) a los IC, frente a la exposición corta (menos de 4 meses) en una población de pacientes con EPOC.

Los resultados indican que el uso prolongado de IC se asocia con un mayor riesgo de diagnóstico de diabetes tipo 2, cataratas, neumonía, osteoporosis y fracturas no traumáticas, así como eventos recurrentes de neumonía y fracturas. La razón de riesgo para estos resultados fue significativamente más alta en el grupo de exposición a largo plazo en comparación con el grupo de exposición a corto plazo.

En términos de la diferencia absoluta de riesgo, se observó un aumento del 20,26% en los eventos adversos en el grupo de largo plazo, lo que refleja un "número necesario para dañar" de 5.

El estudio destaca que los IC se prescriben con frecuencia a los pacientes con EPOC, incluso en casos donde no están indicados.

Antes de iniciar una terapia con IC, los médicos deben considerar cuidadosamente los efectos secundarios a largo plazo de dicho tratamiento, como el aumento del riesgo de enfermedades graves, especialmente cuando se prescriben a pacientes que no cumplen los criterios que recomiendan las guías.

Este análisis refuerza la necesidad de hacer una evaluación exhaustiva de los riesgos y beneficios de los IC, sugiriendo que los médicos deben asegurarse de que haya una justificación clínica clara antes de prescribir tratamientos a largo plazo para la EPOC. Además, se enfatiza la importancia de revisar otras opciones terapéuticas como los antagonistas muscarínicos de acción prolongada que se consideran más seguros para el tratamiento inicial de la EPOC.

Fuente Original

1. Pace, W. D., & Callen, E. Adverse outcomes associated with inhaled corticosteroid use in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *Annals of Family Medicine*, March 1, 2025. <https://www.annfammed.org/content/23/2/127>

Edaravona. Eventos adversos relacionados con edaravona: un análisis de la base de datos FAERS

(Adverse events reporting of edaravone: a real-world analysis from FAERS database)

Qi Shang, Jie Zhou, Junchang Ye & Maohua Chen

Scientific Reports, 2025; 15, 8148. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-92605-5>

<https://www.nature.com/articles/s41598-025-92605-5>

Traducido por Salud y Fármacos, Publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (2)*

Tags: eventos adversos relacionados con edaravona, disfunción hepática relacionada con edaravona, eventos adversos multisistémicos relacionados con edaravona

Resumen

La *edaravona* intravenosa está aprobada como medicamento modificador de la enfermedad para las personas con Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA); sin embargo, se han notificado numerosos eventos adversos (EA).

En este estudio, analizamos los EA asociados con *edaravona* utilizando datos del sistema de informes de eventos adversos de la FDA (FAERS).

Al extraer datos a gran escala de la base de datos FAERS, se cuantificaron las señales de EA asociados a *edaravona* utilizando el método reductor de Poisson gamma de varios elementos

(*Multiitem Gamma Poisson Shrinker* o MGPS) basado en la desproporcionalidad, la red neuronal de propagación de confianza bayesiana (*The Bayesian confidence propagation neural network* o BCPNN), la razón de probabilidades de reporte (*reporting odds ratio* o ROR) y la razón proporcional de reporte (*proportional reporting ratio* o PRR).

Se extrajeron los datos reportados en la base de datos FAERS entre abril de 2017 y marzo de 2024, y la *edaravona* fue identificada como el "sospechoso principal" en 2.986 informes de EA. Los EA asociados a *edaravona* afectaron específicamente a 27 tipos de Órganos y Sistemas (SOCs).

Sorprendentemente, se reportaron EA graves no mencionados en el prospecto del medicamento, incluyendo disfunción hepática anómala, trombosis en el sitio del catéter, dolor, hemorragia cerebral, infección, infarto cerebral, acceso venoso deficiente,

coagulación intravascular diseminada, colapso venoso y trombosis del seno venoso cerebral.

Nuestra investigación encontró posibles señales de nuevos EA que podrían ser un respaldo importante para la vigilancia clínica

y la evaluación del riesgo de *edaravona*, pero se necesita más investigación y validación, especialmente para aquellos EA que podrían ocurrir y que no están explícitamente descritos en las instrucciones, ni en el etiquetado/ficha técnica.

Semaglutida. Riesgo de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica en pacientes tratados con semaglutida: estudio de cohorte (*Risk of Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy in Patients Treated With Semaglutide: A Cohort Study*)

Hathaway, JT; Shah, M; Hathaway, DB; Zekavat, S; Krasniqi, D, et al.

JAMA Ophthalmol. 2024;142(8):732-739. doi:10.1001/jamaophthalmol.2024.2296

<https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/fullarticle/2820255>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (2)*

Tags: neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica en pacientes tratados con semaglutida, asociación entre la *semaglutida* y neuropatía óptica isquémica, riesgo de daño ocular asociado al uso de semaglutida

Resumen

Importancia: Experiencias anecdóticas han planteado la posibilidad de que la *semaglutida*, un agonista del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1 RA) cuyo uso está aumentando rápidamente, se asocie con la neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION, por sus siglas en inglés).

Objetivo: Investigar si existe una asociación entre la *semaglutida* y el riesgo de NAION.

Diseño, entorno y participantes: Estudio retrospectivo de cohorte emparejada, utilizando datos de un registro centralizado de pacientes evaluados por neuro-oftalmólogos en una institución académica entre el 1 de diciembre de 2017 y el 30 de noviembre de 2023.

Utilizando el código CIE-10 (H47.01) que en la decima revision de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud se corresponde con la neuropatía óptica isquémica, y una búsqueda de texto libre se identificaron 16.827 pacientes sin antecedentes de NAION. Se utilizó emparejamiento por propensión para evaluar si la prescripción de *semaglutida* se asociaba con NAION en pacientes con diabetes tipo 2 (T2D) o sobrepeso/obesidad, considerando factores concomitantes (sexo, edad, hipertensión sistémica, T2D, apnea obstructiva del sueño, obesidad, hiperlipidemia y enfermedad coronaria), así como contraindicaciones para el uso de *semaglutida*.

La incidencia acumulada de NAION se determinó mediante el método de Kaplan-Meier y un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox ajustado por comorbilidades que podrían ser factores de confusión. Los datos analizados abarcan el periodo entre 1 de diciembre de 2017 y 30 de noviembre de 2023.

Exposición: Prescripciones de *semaglutida* frente a medicamentos no GLP-1 RA para el tratamiento de la diabetes tipo 2 o control de peso.

Principales resultados y medidas: Incidencia acumulada y razón de riesgo (hazard ratio, HR) de NAION.

Resultados: De los 16.827 pacientes, 710 tenían T2D (194 recibieron *semaglutida*; 516 medicamentos antidiabéticos no GLP-1 RA; edad media [RIC]: 59 [49-68] años; 369 [52%] mujeres; 979 tenían sobrepeso u obesidad (361 habían recibido prescripciones de *semaglutida*; 618 recibían otros medicamentos para pérdida de peso; edad media [RIC]: 47 [32-59] años; 708 [72%] mujeres.

En el grupo con T2D, ocurrieron 17 casos de NAION en pacientes tratados con *semaglutida*, frente a 6 en el grupo con otros antidiabéticos.

La incidencia acumulada de NAION a los 36 meses fue de 8,9% (IC 95%, 4,5%-13,1%) para *semaglutida* y 1,8% (IC 95%, 0%-3,5%) para el grupo control. El modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox mostró un mayor riesgo de NAION con *semaglutida* (HR: 4,28; IC 95%, 1,62-11,29; P < ,001).

En el grupo con sobrepeso u obesidad, se registraron 20 casos de NAION en el grupo tratado con *semaglutida* y 3 en el grupo que recibió otros medicamentos para pérdida de peso. La incidencia acumulada a 36 meses fue de 6,7% (IC 95%, 3,6%-9,7%) para *semaglutida* frente a 0,8% (IC 95%, 0%-1,8%) en el grupo control. El modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox mostró un riesgo significativamente mayor con *semaglutida* (HR: 7,64; IC 95%, 2,21-26,36; P < ,001).

Conclusiones y relevancia. Los hallazgos de este estudio sugieren una asociación entre la *semaglutida* y la NAION. Dado que se trata de un estudio observacional, se requieren investigaciones adicionales para evaluar la causalidad.

Mapeo de la eficacia y los riesgos de los agonistas del receptor GLP-1*(Mapping the effectiveness and risks of GLP-1 receptor agonists)*

Yan Xie, Taeyoung Choi & Ziyad Al-Aly

Nat Med 2025;31, 951–962. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03412-w><https://www.nature.com/articles/s41591-024-03412-w>Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (2)***Tags:** eficacia de agonistas del receptor GLP-1, riesgos de agonistas GLP-1, efectividad de medicamentos para la obesidad y la diabetes**Resumen**

Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1RA) se utilizan cada vez más para tratar la diabetes y la obesidad. Sin embargo, su efectividad y riesgos no han sido todavía evaluados sistemáticamente en un conjunto integral de posibles resultados de salud.

En este estudio, utilizamos las bases de datos del Departamento de Asuntos de Veteranos de EE UU para construir una cohorte de personas con diabetes que iniciaron tratamiento con GLP-1RA (n = 215.970) y las comparamos con quienes iniciaron tratamiento con sulfonilureas (n = 159.465), inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4) (n = 117.989) o inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) (n = 258.614), además de un grupo control compuesto por una proporción igual de individuos que iniciaron sulfonilureas, inhibidores DPP4 e inhibidores SGLT2 (n = 536.068), y un grupo control de 1,203.097 individuos que continuaron con el uso de antihiper glucémicos no GLP-1RA (uso habitual).

Utilizamos un enfoque exploratorio para mapear sistemáticamente un atlas de las asociaciones entre el uso de GLP-1RA versus cada comparador, con 175 resultados de salud. Comparado con el uso habitual, el uso de GLP-1RA se asoció con un menor riesgo de trastornos por uso de sustancias y trastornos psicóticos, convulsiones, trastornos neurocognitivos (incluyendo enfermedad de Alzheimer y demencia), trastornos de coagulación, trastornos cardiometabólicos, enfermedades infecciosas y varias condiciones respiratorias.

Se observó un mayor riesgo de trastornos gastrointestinales, hipotensión, síncope, trastornos artríticos, nefrolitiasis, nefritis intersticial y pancreatitis inducida por fármacos asociados con el uso de GLP-1RA en comparación con el uso habitual.

Los resultados ofrecen una visión de los beneficios y riesgos de los GLP-1RA y pueden ser útiles para informar en la atención clínica y para guiar las agendas de investigación.

Narcolepsia. Evaluación de pitolisant, oxibato de sodio, solriamfetol y modafinilo para el tratamiento de la narcolepsia: un análisis retrospectivo de la base de datos FAERS. (*Evaluation of pitolisant, sodium oxybate, solriamfetol, and modafinil for the management of narcolepsy: a retrospective analysis of the FAERS database*)

Zhou X, Chen J, Xu B, Chen L.

Front Pharmacol. 2024;15:1415918. doi: 10.3389/fphar.2024.1415918. eCollection 2024.

<https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2024.1415918/full>Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (2)*

Tags: tratamiento de la narcolepsia, oxibato de sodio relacionado con ideación suicida y apnea del sueño, solriamfetol relacionado con ideación suicida, síndrome de piernas inquietas y sonambulismo; modafinilo y crecimiento fetal restringido o aborto

Objetivo: La narcolepsia, un trastorno neurológico poco frecuente que se piensa que es de etiología autoinmune, tiene que manejarse de por vida. Este estudio tuvo como objetivo proporcionar evidencia que respalde la seguridad del tratamiento farmacológico para la narcolepsia.

Métodos: Se extrajeron datos de la base de datos de Reportes de Eventos Adversos de Medicamentos de la FDA (FAERS, por sus siglas en inglés) que habían sido autorreportados entre 2019 y 2023, y que involucraron al pitolisant, oxibato de sodio, solriamfetol y modafinilo. Se emplearon diversos métodos estadísticos para cuantificar las señales, incluyendo el cociente de probabilidades de reporte (ROR, Reporting Odds Ratio), la razón de proporcionalidad de reportes (proportional reporting ratio o PRR), el análisis de red neuronal de propagación de confianza bayesiana (The Bayesian confidence propagation neural network o BCPNN) y método reductor de Poisson gamma de varios elementos (Multiitem Gamma Poisson Shrinker o MGPS). Finalmente, se realizó un análisis comparativo entre los

datos demográficos, los resultados y las asociaciones inherentes entre los medicamentos y las señales.

Resultados: Tras analizar los datos, obtuvimos 50 señales (un total de 762 casos) para pitolisant, 640 señales (que correspondían a 46.962 casos) para oxibato de sodio, 40 señales (equivalentes a 1.228 casos) para solriamfetol y finalmente 72 señales (representando 632 casos) para modafinilo. La mayoría de estos pacientes eran mujeres. Los trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso fueron los principales eventos adversos relacionados con los medicamentos. En el caso del oxibato de sodio, es fundamental considerar los trastornos psiquiátricos (como la ideación suicida), los trastornos respiratorios (incluyendo el síndrome de apnea del sueño y la depresión respiratoria), así como los signos relacionados con el embarazo y enfermedades congénitas familiares. Para solriamfetol, los nuevos eventos adversos relevantes incluyen ineficacia del medicamento, ideación suicida, síndrome de piernas inquietas y sonambulismo. Además, se ha observado una relación entre el uso de modafinilo y el crecimiento fetal restringido, aborto espontáneo, trastornos cognitivos, así como ineficacia y abuso del medicamento.

Conclusión: La mayoría de las reacciones adversas observadas en este estudio fueron consistentes con las indicadas en las instrucciones del producto. Sin embargo, se identificaron señales

de eventos adversos nuevos o notables. Se espera que este artículo proporcione información adicional sobre el uso seguro y racional de medicamentos para la narcolepsia.

Vitamina D: La suplementación rutinaria con vitamina D es innecesaria para prevenir enfermedades en adultos sanos
(Guideline: Routine Vitamin D Supplementation Unnecessary for the Prevention of Disease in Healthy Adults)

Worst Pills, Best Pills, marzo de 2025

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (2)*

Tags: suplementación con vitamina D en adultos sanos, Guía de la Sociedad de Endocrinología sobre suplementación de Vitamina D

Entre 1999 y 2014, la ingesta diaria de suplementos con vitamina D por los adultos estadounidenses aumentó del 0,3% al 18% [1]. Los beneficios de dicho aumento, especialmente para aquellos que no tienen deficiencia de vitamina D y carecen de factores de riesgo relacionados, son cuestionables.

Una nueva guía, financiada por la Endocrine Society, desaconseja la suplementación empírica con vitamina D para prevenir enfermedades en adultos sanos menores de 75 años, aunque sugiere que dicha suplementación puede ser útil en otras poblaciones, incluyendo individuos de 75 años o más [2].

La guía definió la suplementación empírica de vitamina D como la ingesta de vitamina D por encima de la dosis diaria recomendada, sin haber analizado los niveles de vitamina D en sangre. Según la guía, la ingesta adicional de vitamina D se limita al consumo de alimentos enriquecidos con vitamina D, o a la ingesta de suplementos de vitamina D o fórmulas vitamínicas que contienen vitamina D, normalmente en forma de pastillas o gotas.

La guía se publicó en julio de 2024 en la revista médica *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* y fue elaborada por 14 expertos, de los cuales solo uno había declarado tener conflictos de intereses. Varias organizaciones estadounidenses e internacionales, entre ellas la Asociación Americana de Endocrinología Clínica (*American Association of Clinical*

Endocrinology) y la Sociedad Europea de Endocrinología (*European Society of Endocrinology*), copatrocinaron la guía.

Acerca de la vitamina D

La vitamina D es una vitamina liposoluble que favorece la absorción del calcio en el intestino y mantiene los niveles adecuados de calcio y fosfato en la sangre, que son necesarios para la mineralización normal de los huesos [3]. También desempeña otras funciones en el organismo, como reducir la inflamación y regular el crecimiento celular.

La vitamina D se encuentra de forma natural en los pescados grasos (como la trucha y el salmón) y en los aceites del hígado de pescado (véanse ejemplos en el cuadro siguiente). El hígado de res, el queso y la yema de huevo contienen pequeñas cantidades de vitamina D. Los alimentos enriquecidos (incluyendo la leche y los cereales para el desayuno) son una fuente importante de vitamina D en las dietas de la población estadounidense.

Es importante destacar que la vitamina D se puede producir de forma natural en la piel durante la exposición directa a la luz solar. Algunos expertos sugieren que de 5 a 30 minutos de exposición de los brazos, cara, manos y piernas al sol (sobre todo entre las 10 de la mañana y las 4 de la tarde) sin protección solar, al menos dos veces por semana, produce suficiente vitamina D.

Las guías nutricionales recomiendan que los lactantes sanos consuman 400 unidades internacionales (UI) de vitamina D al día, y que las personas sanas entre 1 y 70 años de edad consuman 600 UI de vitamina D al día. Después de los 70 años, la cantidad diaria recomendada aumenta a 800 UI.

Cuadro: Ejemplos de fuentes alimenticias de vitamina D y su contenido de dicha vitamina [4, 5]

Alimento (ración estándar)	Vitamina D (unidades internacionales)
Aceite de hígado de bacalao (1 cucharada)	1,360
Trucha arcoíris de agua dulce (3 onzas)	645
Salmón, varios (3 onzas)	383-570
Atún claro, enlatado (3 onzas)	231
Arenque (3 onzas)	182
Sardinas enlatadas (3 onzas)	164
Tilapia (3 onzas)	127
Leche de soya sin azúcar (1 taza)	119
Platija (3 onzas)	118
Leche baja en grasa (1 taza)	117
Yogur natural bajo en grasas (8 onzas)	116
Leche de almendras, sin azúcar, enriquecida (1 taza)	107
Zumo de naranja, 100%, enriquecido (1 taza)	100
Queso americano, bajo en grasa o sin grasa, enriquecido (1,5 onzas)	85

Existen dos formas principales de vitamina D: colecalciferol (vitamina D3) y ergocalciferol (vitamina D2). La mayoría de las multivitaminas contienen entre 800 y 1.000 UI de vitamina D.

Nuevas recomendaciones de las guías

Las recomendaciones de la guía de la *Endocrine Society* [6] se basan en una revisión sistemática de la evidencia, procedente principalmente de ensayos clínicos aleatorizados, que se centró en el uso de la vitamina D en la población general sin indicaciones establecidas para el tratamiento o análisis de vitamina D en sangre [7].

La guía no incluyó a lactantes porque las recomendaciones existentes apoyan la suplementación empírica rutinaria de vitamina D en lactantes sanos, para prevenir el raquitismo (debilitamiento de los huesos en niños, causado por la deficiencia de vitamina D).

Basándose en evidencias de baja certeza, la guía sugiere la suplementación empírica diaria con vitamina D para los niños y adolescentes sanos (entre 1 y 18 años), para prevenir el raquitismo nutricional y posiblemente reducir el riesgo de infecciones del tracto respiratorio.

En cambio, en el caso de mujeres adultas sanas que no estén embarazadas (entre 19 y 74 años), las guías desaconsejan la suplementación empírica rutinaria con vitamina D. En su lugar, sugieren que los adultos en este grupo amplio de edad se deberían limitar a consumir la cantidad diaria recomendada de vitamina D.

Esta recomendación se basa en la falta de evidencia concluyente que apoye el beneficio de la suplementación para reducir el riesgo de fracturas, caídas, infecciones u otros problemas en este grupo de edad. En este grupo de edad, las guías sugieren la suplementación empírica rutinaria con vitamina D solo en dos categorías de personas sanas: las que tienen un alto riesgo de desarrollar diabetes y las mujeres embarazadas.

En adultos sanos de 75 años o más, la guía sugiere la suplementación empírica rutinaria de vitamina D porque la evidencia de certeza moderada sugiere que la suplementación podría reducir la mortalidad.

Cuando se consideran los suplementos alimenticios empíricos de vitamina D, la guía sugiere dosis diarias bajas, en lugar de dosis altas administradas de forma intermitente (como semanal o mensualmente), porque la evidencia muestra que las dosis altas pueden causar efectos adversos (como niveles altos de calcio en sangre y cálculos renales).

Debido a la falta de evidencia que apoye la necesidad de alcanzar ciertos niveles de vitamina D en sangre para prevenir enfermedades, las guías desaconsejan la realización de pruebas rutinarias para conocer la dosis de vitamina D en individuos sanos.

La guía no sugiere dosis empíricas específicas de vitamina D para prevenir enfermedades, porque en los ensayos clínicos se ha utilizado una amplia gama de dosis de suplementos.

Es importante destacar que la guía no se aplica a las personas que padezcan condiciones médicas que afecten la fisiología de la vitamina D (incluyendo aquellos con cirugía de bypass gástrico o enfermedad inflamatoria intestinal o malabsorción) o a aquellos que presenten síntomas óseos que podrían deberse a osteomalacia (debilitamiento de los huesos en adultos, a causa de una deficiencia de vitamina D). En estas personas, puede ser necesario administrar dosis más altas de suplementos de vitamina D y realizar análisis rutinarios de dicha vitamina [8].

¿Qué hacer?

Por lo general, el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen recomienda obtener suficiente vitamina D de fuentes alimenticias y de la exposición directa al sol, en lugar de hacerlo mediante suplementos. Los adultos en riesgo de sufrir una deficiencia de vitamina D, que padecen osteoporosis u osteomalacia u otras patologías, deberían consultar a sus médicos sobre la suplementación con vitamina D. Los adultos sanos mayores de 75 años, y los padres o tutores de niños y adolescentes, pueden comentar las nuevas recomendaciones con sus médicos, teniendo en cuenta que la evidencia a favor de la suplementación empírica en estos grupos de edad no es sólida.

Para obtener información detallada sobre temas importantes de nutrición y salud para cada etapa de la vida, consulte las Guías Alimentarias para los estadounidenses, 2020-2025, de los Departamentos de Agricultura y de Salud y Servicios Humanos (disponibles en bit.ly/3Q8hmug o

https://www.dietaryguidelines.gov/sites/default/files/2020-12/Dietary_Guidelines_for_Americans_2020-2025.pdf).

Referencias

1. Rooney MR, Harnack L, Michos ED, et al. Trends in use of high-dose vitamin D supplements exceeding 1000 or 4000 international units daily, 1999-2014. *JAMA*. 2017;317(23):2448-2450.
2. Demay MB, Pittas AG, Bikle DD, et al. Vitamin D for the prevention of disease: An Endocrine Society Clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;109(8):1907-1947.
3. Office of Dietary Supplements. National Institutes of Health. Vitamin D: Fact sheet for health professionals. April 22, 2022. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/>. Accessed December 31, 2024.
4. Department of Agriculture. Food sources of vitamin D. August 2024. <https://www.dietaryguidelines.gov/sites/default/files/2024-08/Food-Sources-Vitamin-D-Standard-508C.pdf>. Accessed December 31, 2024.
5. Office of Dietary Supplements. National Institutes of Health. Vitamin D: Fact sheet for health professionals. April 22, 2022. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/>. Accessed December 31, 2024.
6. Demay MB, Pittas AG, Bikle DD, et al. Vitamin D for the prevention of disease: An Endocrine Society Clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;109(8):1907-1947.
7. Shah VP, Nayfeh T, Alsawaf Y, et al. A Systematic review supporting the Endocrine Society clinical practice guidelines on vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;109(8):1961-1974.
8. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-1930.

Los CDC investigan hospitalizaciones tras la vacuna de chikungunya

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (2)

Tags: eventos cardíacos y neurológicos relacionados con vacuna chikungunya, hospitalizaciones tras administrar vacuna de chikungunya

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de EE UU están investigando cinco casos de hospitalización ocurridos en personas mayores de 65 años que acababan de recibir la vacuna IXCHIQ, la única vacuna aprobada en el país para prevenir la enfermedad por el virus chikungunya. Las hospitalizaciones se relacionaron con eventos cardíacos y neurológicos que surgieron tras la inoculación con esta vacuna, que contiene una versión viva y atenuada del virus.

La FDA aprobó la vacuna desarrollada por la biotecnológica Valneva en noviembre de 2023 para personas mayores de 18 años con riesgo de exposición al virus chikungunya, especialmente aquellas que viajan a zonas con brotes activos de la enfermedad.

Aunque la vacuna ha sido autorizada, los CDC están evaluando los riesgos de reacciones adversas graves, como síntomas similares a la enfermedad por chikungunya, que incluyen fiebre,

dolor articular, erupciones, y en algunos casos afecciones cardíacas y neurológicas graves.

El sistema de vigilancia de vacunas de los CDC está realizando un seguimiento exhaustivo de estos casos para determinar si existe una relación causal entre la vacuna y los efectos adversos reportados.

Los CDC han instado a los proveedores de atención médica a reportar cualquier evento adverso al sistema VAERS para su análisis.

Las reacciones que se observaron con mayor frecuencia durante los ensayos clínicos de la vacuna incluyen dolor, fiebre y dolor muscular, pero los eventos graves son extremadamente raros.

Fuente Original.

Genko, M. *Los CDC investigan hospitalizaciones de cinco personas que recientemente recibieron la vacuna de Chikungunya*. 27 de febrero de 2025. <https://cbainfo.com.ar/lifestyle/los-cdc-investigan-hospitalizaciones-de-cinco-personas-que-recientemente-recibieron-la-vacuna-de-chikungunya/117322/>

Xanomelina-Trospio (Cobenfy): Un fármaco contra la esquizofrenia con un mecanismo de acción novedoso*(Xanomeline-Trospium [COBENFY]: A Schizophrenia Drug with a Novel Mechanism of Action)**Worst Pills, Best Pills*, marzo de 2025Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (2)*

Tags: xanomelina-trospio, Cobenfy, nuevo fármaco contra la esquizofrenia en adultos, contraindicaciones de xanomelina-trospio, agonista de receptores muscarínicos, antagonista de receptores muscarínicos, efectos adversos renales, hepáticos y pancreáticos de xanomelina-trospio, problemas de seguridad de la combinación de xanomelina-trospio

No usar durante siete años

En septiembre de 2024, la FDA aprobó la combinación xanomelina-trospio (Cobenfy), el primer fármaco en su clase para tratar la esquizofrenia en adultos [1]. Este producto combinado de dosis fija (una proporción de dosis preestablecida de cada principio activo) se presenta en forma de cápsula y se administra por vía oral dos veces al día.

A diferencia de los antipsicóticos más antiguos, que bloquean los receptores de la dopamina en el sistema nervioso, la combinación xanomelina-trospio actúa sobre los receptores muscarínicos [2].

La combinación de xanomelina-trospio está contraindicada en personas con retención urinaria e insuficiencia hepática moderada o grave, entre otras contraindicaciones. Puede causar retención urinaria y disminución de la motilidad gastrointestinal, entre otros efectos adversos.

Los datos de alta calidad procedentes de ensayos clínicos con xanomelina-trospio se limitan a estudios de pacientes con esquizofrenia activa. Estos ensayos fueron de corta duración (cinco semanas) y no compararon la combinación xanomelina-

trospio con fármacos antipsicóticos de segunda generación como la olanzapina (Zyprexa y genéricos), quetiapina (Seroquel y genéricos) y la risperidona (Risperdal y genéricos). Por estas razones, y debido a que la combinación xanomelina-trospio tiene importantes contraindicaciones, advertencias y precauciones, el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen la ha clasificado como No usar durante siete años.

Acerca de la esquizofrenia y los antipsicóticos

La esquizofrenia es una enfermedad mental grave y crónica que afecta el modo en que una persona piensa, siente y se comporta [3].

La enfermedad se caracteriza por distorsiones sustanciales en la cognición, la emoción y otros comportamientos que perjudican las funciones sociales y de autocuidado y la capacidad para trabajar.

Los síntomas incluyen alucinaciones (percepciones sensoriales falsas), delirios (creencias falsas persistentes), pensamiento desorganizado, disminución de la expresión verbal y emocional, y apatía (falta de motivación habitual). Dado que la esquizofrenia es difícil de diagnosticar y no hay pruebas biológicas que confirmen su presencia, se debe tener en cuenta que no es apropiado asignar el diagnóstico de esquizofrenia si los síntomas predominantes más preocupantes son la depresión, la manía o ambas (trastorno bipolar).

Aproximadamente el 1% de la población padece esquizofrenia. Cada año surgen nuevos casos en 1,5 de cada 10.000 personas

[4]. La enfermedad se suele diagnosticar por primera vez en adolescentes o adultos jóvenes, y suele requerir muchos años de tratamiento [5]. En la mayoría de los casos se desconocen las causas y la fisiopatología de la esquizofrenia.

Para el manejo de la esquizofrenia, además de los tratamientos psicosociales individualizados (por ejemplo, manejo del caso, apoyo familiar y laboral, y psicoterapia), se recomienda el uso de antipsicóticos como tratamiento de primera línea [6].

Los antipsicóticos de primera generación, como la *clorpromazina* (solo genéricos), se utilizan con menos frecuencia que los de segunda generación, como la *olanzapina*, porque el uso prolongado de los fármacos de primera generación aumenta considerablemente el riesgo de que una persona desarrolle trastornos del movimiento debilitantes. Estos trastornos incluyen acatisia (inquietud, nerviosismo), parkinsonismo (lentitud, rigidez, temblores), distonía (contracciones, movimientos involuntarios) y discinesia tardía (movimientos involuntarios múltiples y crónicos de cara, brazos y piernas) [7].

Los antipsicóticos de segunda generación aumentan el riesgo de aumento de peso y de enfermedades metabólicas, como la diabetes y el colesterol alto (hiperlipidemia). Aunque son beneficiosos para muchas personas con esquizofrenia, los antipsicóticos de segunda generación pueden producir efectos adversos graves, similares a los de los fármacos de primera generación, o no conseguir aliviar algunos síntomas psicóticos, especialmente el deterioro cognitivo y la apatía [8].

El nuevo fármaco antipsicótico

La combinación de *xanomelina-trospio* se desarrolló como alternativa a los fármacos dopaminérgicos que han sido el pilar del tratamiento de la esquizofrenia durante mucho tiempo. La *xanomelina* es un agonista de los receptores muscarínicos, lo que significa que activa los interruptores de la membrana celular controlados por la acetilcolina (un neurotransmisor distinto de la dopamina) [9]. El *trospio* es un antagonista de los receptores muscarínicos, lo que significa que bloquea la actividad de la acetilcolina.

Aunque la FDA no había aprobado anteriormente la *xanomelina*, el *trospio* solo (solo genéricos) se aprobó en 2004 como tratamiento de la vejiga hiperactiva [10].

Eli Lilly desarrolló la *xanomelina* como posible tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. El desarrollo del fármaco se suspendió debido a los intolerables efectos adversos que provocaba cuando se utilizaba solo. Bristol Myers Squibb, que desarrolló la combinación de *xanomelina-trospio* para la esquizofrenia, añadió *trospio* para limitar los efectos adversos de la *xanomelina* en los tejidos periféricos, es decir, las células nerviosas fuera del cerebro y la médula espinal.

Ensayos clínicos

La FDA aprobó la combinación de *xanomelina-trospio* para el tratamiento de la esquizofrenia en adultos [11], en base a los resultados de tres ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, de los cuales solo dos se destacan en la información para la prescripción [12].

Como parte de la aprobación, la FDA también exigió al fabricante que realizara estudios postcomercialización para evaluar los efectos del uso de *xanomelina-trospio* en el embarazo y la lactancia, y en personas de 18 años o menos. También exigió la realización de estudios para aclarar las preocupaciones sobre los efectos adversos que el fármaco puede causar en los riñones, el hígado y el páncreas [13].

Los tres ensayos pivotaes compararon *xanomelina-trospio* con placebo y tuvieron diseños casi idénticos [14]. Todos fueron ensayos de doble ciego, de cinco semanas de duración, en los que las dosis de *xanomelina-trospio* se ajustaron hasta un máximo de 125 miligramos (mg) de *xanomelina* y 30 mg de *trospio*, dos veces al día.

En cada ensayo participaron adultos de entre 18 y 65 años que experimentaron un episodio agudo de esquizofrenia que requirió hospitalización. Se excluyeron los adultos con trastorno por consumo de alcohol, depresión mayor, trastorno de estrés postraumático y trastorno obsesivo-compulsivo.

En los tres ensayos clínicos se aleatorizó a 610 sujetos por igual para recibir *xanomelina-trospio* o placebo. El ensayo más pequeño incluyó a 182 sujetos, y el más grande 252. Todos los ensayos se realizaron en varios centros de investigación y se concentraron en EE UU, aunque un estudio incluyó muchos centros de Ucrania. Cabe destacar que la mayoría de los participantes eran negros (más del 58%) y varones (más del 69%).

El criterio de valoración principal preespecificado para los ensayos pivotaes fue el cambio con respecto a la situación basal en la Escala del Síndrome Positivo y Negativo (*Positive and Negative Syndrome Scale* o PANSS), una puntuación estandarizada compuesta por 30 preguntas breves que evalúan la gravedad (de 1 = ausente, a 7 = extrema) de los síntomas positivos (por ejemplo, alucinaciones), negativos (por ejemplo, retraimiento social) y psicopatológicos generales (por ejemplo, ansiedad o depresión) que caracterizan a la esquizofrenia.

Los tres ensayos mostraron que, al cabo de cinco semanas, los sujetos de los grupos de *xanomelina-trospio* y placebo presentaron mejoras significativas en sus puntuaciones de la PANSS. Sin embargo, los sujetos que recibieron el fármaco tuvieron una mayor, aunque pequeña, mejoría de los síntomas comparado con su situación basal (en promedio, unos 8 a 12 puntos más que los del grupo placebo). Cabe destacar que las dosis máximas más bajas (100 mg de *xanomelina* y 20 mg de *trospio*) resultaron igual de eficaces que las dosis más altas.

Para evaluar la seguridad, la FDA revisó los datos de unos 1.600 sujetos que estuvieron expuestos al menos a una dosis de *xanomelina-trospio*; 340 de estos sujetos formaban parte de los ensayos pivotaes aleatorizados. De todos los sujetos incluidos en las evaluaciones de seguridad, solo 145 estuvieron expuestos al fármaco durante 12 meses o más. Se registraron cuatro muertes, todas ellas en sujetos del grupo tratado con *xanomelina-trospio*. Dos muertes se relacionaron con el consumo de metanfetaminas y dos no tuvieron explicación; la FDA determinó que era "improbable" que estas muertes estuvieran relacionadas con la exposición aguda a la *xanomelina-trospio*.

Los efectos adversos, que fueron significativamente más frecuentes en el grupo de *xanomelina-trospio*, fueron náuseas, vómitos, estreñimiento, hipertensión y sequedad de boca. Cada uno de estos efectos adversos se produjo entre el 5% y el 19% de los pacientes que recibieron *xanomelina-trospio*. La acatisia se manifestó en el 2,1% de los pacientes tratados con *xanomelina-trospio* y en el 0,6% de los que recibieron placebo. Las enfermedades metabólicas (por ejemplo, aumento de peso o colesterol elevado) no difirieron notablemente entre los sujetos en los grupos de *xanomelina-trospio* y placebo. La retención urinaria, que en raras ocasiones fue grave, se observó en casi el 4% de todos los sujetos tratados con *xanomelina-trospio*.

¿Qué hacer?

Si padece los síntomas graves de la esquizofrenia o participa en el cuidado o apoyo de un adulto con esquizofrenia, la *xanomelina-trospio* es un tratamiento novedoso que debe conocer. No inicie, interrumpa ni modifique su tratamiento con antipsicóticos sin la participación directa de un especialista en salud mental autorizado.

Los ensayos clínicos con *xanomelina-trospio* solo tuvieron una duración de cinco semanas y no compararon el fármaco con los antipsicóticos de segunda generación. Por estas razones, y porque el fármaco tiene importantes contraindicaciones y problemas de seguridad, el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen ha clasificado a la combinación de *xanomelina-trospio* como No usar durante siete años.

Referencias

1. Food and Drug Administration. News release: FDA approves drug with new mechanism of action for treatment of schizophrenia. September 26, 2024. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-drug-new-mechanism-action-treatment-schizophrenia?os=wtmb&ref=app>. Accessed January 6, 2025.

2. Xanomeline-trospium (Cobenfy) for schizophrenia. *The Medical Letter*. 2024;66(1715):177-8.
3. Fischer BA, Buchanan RW. Schizophrenia in adults: clinical features, assessment, and diagnosis. *UpToDate*. July 5, 2023.
4. *Ibid*.
5. Stroup TS, Marder S. Schizophrenia in adults: maintenance therapy and side effect management. *UpToDate*. June 27, 2024.
6. *Ibid*.
7. Vasan S, Padhy RK. Tardive Dyskinesia. *Statpearls*. April 24, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK448207/>. Accessed January 6, 2025.
8. U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Integrated review for NDA 216158: xanomeline and trospium chloride (Cobenfy). September 26, 2024. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2024/216158Orig1s000IntegratedR.pdf. Accessed January 6, 2025. December 12, 2024.
9. *Ibid*.
10. Actavis Pharma. Label: trospium. August 2014. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=8b8d434c-daa2-4bf2-bde6-3e59f81bd88b&type=display>. Accessed January 7, 2025.
11. Bristol Myers Squibb. Label: xanomeline-trospium chloride (COBENFY). September 2024. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/216158s000lbl.pdf. Accessed January 6, 2025.
12. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Integrated review for NDA 216158: xanomeline and trospium (Cobenfy). September 26, 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2024/216158Orig1s000IntegratedR.pdf. Accessed January 6, 2025.
13. Food and Drug Administration. Approval letter for Cobenfy (NDA 216158). September 26, 2024. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2024/216158Orig1s000ltr.pdf. Accessed January 8, 2025.
14. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Integrated review for NDA 216158: xanomeline and trospium (Cobenfy). September 26, 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2024/216158Orig1s000IntegratedR.pdf. Accessed January 6, 2025.

Otros Temas de Farmacovigilancia

Carga mundial de daños prevenibles relacionados con los medicamentos en la atención de salud: una revisión sistemática

(*Global burden of preventable medication-related harm in health care: a systematic review*)

WHO, marzo 2024

<https://www.who.int/publications/i/item/9789240088887>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en el *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (2)

Tags: daños prevenibles relacionados con los medicamentos, prevención del daño relacionado con la medicación

Resumen

El daño relacionado con la medicación se considera prevenible si se produce como resultado de una causa identificable y modificable, y su recurrencia puede evitarse haciendo ajustes a los procedimientos o siguiendo las guías.

Comprender la prevalencia, la naturaleza y la gravedad del daño prevenible relacionado con la medicación es fundamental para establecer objetivos de mejoras clínicamente relevantes e implementables para la seguridad del paciente.

Este informe presenta una revisión sistemática actualizada y un metaanálisis de estudios sobre la prevalencia, la naturaleza y la

gravedad del daño prevenible relacionado con la medicación, y se basa en la literatura internacional, incluyendo Países de Bajos y Medianos Ingresos (PIBM).

El público objetivo principal son los responsables políticos, los líderes de la atención médica, los investigadores y académicos, los profesionales clínicos en ejercicio y los grupos de defensa de la seguridad de los medicamentos.

- La prevalencia combinada de daño prevenible relacionado con la medicación en los 100 estudios incluidos en la revisión fue del 5% (uno de cada 20 pacientes). Una cuarta parte del daño fue grave o potencialmente mortal.
- La prevalencia de daños prevenibles relacionados con la medicación fue del 7% en 30 estudios en PIBM y del 4% (3-5

%, uno de cada 25 pacientes) en 70 estudios en países de ingresos altos. Las tasas de prevalencia más altas se registraron en las regiones de África (9%) y el Sudeste Asiático (9%).

- A nivel mundial, las tasas de prevalencia más altas se registraron en pacientes atendidos en unidades de atención geriátrica (17%) y en atención altamente especializada o quirúrgica (9%).
- A nivel mundial, aproximadamente la mitad (53%) de todos los daños prevenibles relacionados con la medicación se

produjeron en la etapa de solicitud/prescripción y el 36% en la etapa de seguimiento/notificación. En los PIBM, casi el 80% de los daños prevenibles relacionados con la medicación se produjeron durante la etapa de solicitud/prescripción.

- Los antibacterianos, antipsicóticos, medicamentos cardiovasculares, fármacos para trastornos gastrointestinales funcionales, terapia endocrina, hipnóticos, sedantes y antiinflamatorios no esteroideos fueron los que más contribuyeron a los daños relacionados con la medicación a nivel mundial.

Calidad de vida relacionada con la salud según la escala Cervantes de 31 ítems en supervivientes de cáncer de mama sometidas a terapia endocrina adyuvante

(Health-Related quality of life by 31-item Cervantes scale in breast cancer survivors undergoing adjuvant endocrine therapy)

Custódio IDD, Nunes FSM, Lima MTM, Carvalho KP, Machado AM, Lajolo PP, Paiva CE, Maia YCP.

Clinics 2024, 79. <https://doi.org/10.1016/j.clinsp.2024.100324>

<https://www.scielo.br/j/clin/a/5srHbzxvbPW3S8HT3JGLNhx/abstract/?lang=en> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (2)*

Resumen

Introducción. Los instrumentos para manejar los efectos adversos de la terapia endocrina con inhibidores de la aromatasa (IA) pueden mejorar la adherencia y persistencia en el tratamiento, así como la Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS). La Escala Cervantes de 31 ítems (CS31) es un cuestionario de CVRS con particularidades para el período perimenopáusico y posmenopáusico, que podría servir para evaluar la CVRS en sobrevivientes de Cáncer de Mama (CM).

Objetivo. Este estudio tuvo como objetivo realizar una validación adicional del CS-31 en sobrevivientes de CM que reciben terapia endocrina adyuvante.

Métodos. Este estudio prospectivo se realizó en tres momentos, denominados T0, T1 y T2: periodo inicial, intermedio y final de seguimiento, respectivamente, totalizando 24 meses de seguimiento. En cada momento, las participantes completaron el CS-31, el cuestionario de Evaluación Funcional de la Terapia de Enfermedades Crónicas - Fatiga (FACIT-F) y la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS).

Se evaluaron la consistencia interna, la validez de constructo, los análisis de capacidad de respuesta y la validez de grupos conocidos del CS-31.

Resultados. Este estudio incluyó a 89 mujeres posmenopáusicas diagnosticadas con CM temprano, receptor hormonal positivo, en terapia endocrina adyuvante con IA. La consistencia interna fue buena (alfa de Cronbach = 0,89). La validez de constructo recibió una evaluación positiva, el 100% de los resultados fueron consistentes con las hipótesis previas.

Se identificó una mejora prospectiva en la CVRS para la puntuación global del CS-31 y la puntuación total del FACIT-F, así como para la mayoría de sus dominios. Además, las mujeres con ansiedad y depresión según HADS presentaron peor CVRS según el CS31.

Conclusión. Los autores consideraron que el CS-31 parece ser apropiado para su uso en la práctica oncológica rutinaria y podría ayudar a monitorear los efectos adversos y la CVRS de las sobrevivientes de CM durante la terapia endocrina adyuvante.

Riesgos para la salud pública de la aprobación de medicamentos para el tratamiento de la obesidad infantil en Brasil

Márcia Regina Vítolo, Paola Seffrin Baratto y Sophie Deram

Cad. Saúde Pública 40 (9), 2024. <https://doi.org/10.1590/0102-311XEN031624>

<https://www.scielo.br/j/csp/a/4j9qNS9mtndZbjS7LmwVdwn/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (2)*

Tags: obesidad infantil, aprobación de medicamentos para el tratamiento de la obesidad infantil, agonistas del GLP-1, reacciones adversas graves de los agonistas GLP-1 en niños y adolescentes, estrategia para la prevención y tratamiento de la obesidad infantil, vigilancia alimentaria y nutricional, medicalización de la obesidad infantil, promoción de estilos de vida saludables

La Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) acaba de aprobar el uso de fármacos que simulan la acción del péptido GLP-1 en el organismo (*liraglutida*, *semaglutida*) para la pérdida de peso en adolescentes (de 12 años o más), generando

interrogantes sobre la relevancia y los riesgos de su uso en el tratamiento de la obesidad infantil.

Esta preocupación se basa en cinco consideraciones: (1) la expansión del uso de estos fármacos en adolescentes se basó únicamente en estudios clínicos aleatorizados gestionados por la industria farmacéutica que los comercializa; (2) la gravedad de los efectos secundarios de estos medicamentos; (3) la ausencia de estudios que evalúen su impacto a largo plazo; (4) las estrategias para combatir la obesidad en Brasil y a nivel internacional, y (5)

las alternativas a la medicalización mediante inversiones en justicia social.

En Brasil, el uso de agonistas de GLP-1 para tratar la obesidad en los adolescentes comenzó con la aprobación del uso de *liraglutida* en agosto de 2020, seguida por la ampliación del uso de la *semaglutida* en septiembre de 2023. Dicha aprobación se basa en la publicación de dos estudios clínicos aleatorizados, desarrollados por la compañía farmacéutica Novo Nordisk: el primero con *liraglutida* [1] y el segundo con *semaglutida* [2]. Sin embargo, es ampliamente conocido que se necesitan varios estudios científicos antes de reunir evidencia suficiente para respaldar las recomendaciones o guías públicas.

La aprobación de estos dos medicamentos en Brasil para tratar la obesidad en adolescentes (12 años de edad y mayores), no se basa en evidencia sólida de eficacia, pues no se ha hecho ningún estudio de efectividad y se desconocen sus efectos a largo plazo, además de que la integridad de los ensayos clínicos podría haberse visto afectada por los conflictos de intereses. Por ejemplo, el estudio con *semaglutida* [2] para adolescentes, se basó en una metodología utilizada para adultos [3].

El ensayo con adultos concluyó a las 68 semanas con el 81% de la muestra inicial de 1.961 participantes, mientras que el estudio con adolescentes concluyó a las 68 semanas con 196 de los 201 participantes iniciales. Por lo tanto, esta segunda investigación incluyó un grupo poblacional menos representativo y con mayor vulnerabilidad biológica, involucrando diferentes etapas puberales y peculiaridades entre sexos. Además, los resultados registrados en la plataforma ClinicalTrials (<https://clinicaltrials.gov/>) revelaron que alrededor del 36% de la pérdida de peso corporal en adultos [3] se debió a la pérdida de masa muscular; pero estos datos no están disponibles para la muestra de adolescentes [2].

Realizar estudios con niños y adolescentes plantea un gran desafío para los investigadores, ya que la diversidad metabólica y sus intensos cambios en la biología y la composición corporal afectan los resultados de la investigación. De ahí surgen las siguientes preguntas: ¿cuáles son las consecuencias metabólicas de la pérdida de masa muscular en individuos en crecimiento? ¿cuáles son las consecuencias emocionales y psicológicas para los niños y adolescentes de recibir tratamientos agresivos como el uso de medicamentos?

Una revisión reciente [4] sobre los efectos adversos frecuentes de los agonistas del receptor GLP-1 en niños y adolescentes reveló los siguientes: vómitos, náuseas, diarrea, estreñimiento, distensión abdominal, dolor abdominal, dolor de cabeza, mareos, fatiga, dispepsia, eructos, hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, gastroenteritis, flatulencia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, tumores de células C de la tiroides, pancreatitis aguda, enfermedad súbita de la vesícula biliar, hipoglucemia, lesión renal súbita, retinopatía diabética en individuos con diabetes mellitus tipo 2 e ideación y comportamiento suicida.

Otra publicación destaca la preocupación por su impacto tardío en el crecimiento y desarrollo infantil, el abuso de medicamentos en pacientes con trastornos alimentarios o que realizan ciertas prácticas deportivas, y la prescripción médica excesiva o

insuficiente en poblaciones con alta prevalencia de obesidad y baja condición física [5].

Es importante destacar que el uso de terapias farmacológicas que simulan la función de las incretinas en el metabolismo se desarrolló principalmente para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, que puede tener graves consecuencias para el bienestar general de los pacientes y un alto riesgo de mortalidad. Sin embargo, hay que evaluar la relación coste-beneficio de su uso generalizado para la pérdida de peso. Wilding et al. [6] observaron que los pacientes recuperaron dos tercios del peso perdido tras suspender la medicación, lo que sugiere subliminalmente que el uso de este fármaco debería ser continuo y probablemente de por vida, dado que la obesidad puede ser una enfermedad crónica que requiera tratamiento crónico [6].

El GLP-1 es una hormona que se libera en el intestino durante la digestión de los alimentos y que actúa sobre las células beta pancreáticas aumentando la producción de insulina, inhibiendo la secreción de glucagón, retrasando el vaciamiento gástrico y disminuyendo el apetito. Un estudio encontró que podía tener otra acción: el aumento y la proliferación de células beta pancreáticas en animales jóvenes, pero no en adultos, lo que sugiere que puede tener un impacto fisiológico diferente en individuos en crecimiento [7].

Además, los receptores de GLP-1 están presentes en otros tejidos como la tiroides, el páncreas exocrino, las meninges, los túbulos renales y los huesos, y su activación promueve cambios no relacionados con la homeostasis de la glucosa. De ahí la enorme preocupación sobre el uso generalizado de los agonistas para la pérdida de peso en adolescentes.

El GLP-1 endógeno tiene una vida media corta (<2 minutos), es absorbido transitoriamente (Nota SyF: es decir, en un tiempo muy corto), por sus receptores y está fuertemente regulado en condiciones fisiológicas saludables; sin embargo, estos fármacos alteran abruptamente la fisiología, prolongando el tiempo de acción de los receptores de GLP-1 (aproximadamente una semana). Además, no hay suficiente evidencia sobre los daños a la salud a largo plazo. Curiosamente, Butler et al. [8] afirman que el mayor problema no sería la pancreatitis, que se ha identificado como efecto adverso de los agonistas del GLP-1 como la *liraglutida*, sino la probable proliferación de los conductos pancreáticos, la metaplasia acinar y la pancreatitis subclínica. La pancreatitis clínica es solo la punta del iceberg. la hiperplasia periductal de células alfa puede causar obstrucción y evolucionar a neoplasia neuroendocrina.

Otra revisión sistemática [9] concluyó que el uso de fármacos agonistas del GLP-1 fue eficaz, seguro y aceptable para bajar de peso y controlar la glucosa en niños y adolescentes con obesidad. Sin embargo, hay que ejercer cautela al considerar esta revisión sistemática como parámetro de evidencia fiable, pues incluyó seis ensayos clínicos con *liraglutida*, cinco de los cuales presentaron conflictos de intereses (fueron financiados por Novo Nordisk), y un estudio no reveló la presencia o ausencia de conflictos de intereses. En cuanto a la *semaglutida*, solo incluyó un ensayo clínico patrocinado por Novo Nordisk. Por lo tanto, consideramos prematuro realizar revisiones sistemáticas para evaluar la eficacia de estos medicamentos en niños y adolescentes, pues no contamos con estudios libres de

conflictos de intereses e investigadores sin vínculos con la industria farmacéutica.

La Organización Mundial de la Salud [10] incluyó entre sus prioridades a la obesidad infantil, con la idea de establecer estrategias para combatirla, considerando que 41 millones de niños menores de 5 años tienen sobrepeso. (Nota de SyF: Se precisa que la fuente original de la OMS [10] son datos estimados a nivel mundial del año 2014 y la cifra incluye también obesidad, textualmente: *“En 2014, un estimado de 41 millones de niños menores de 5 años fueron afectados por sobrepeso u obesidad”*).

En Brasil, los datos nacionales de la Encuesta de Presupuestos Familiares Brasileña (POF, por sus siglas en portugués) de 2008-2009 [11] mostraron una prevalencia de sobrepeso del 33,5% entre los niños de 5 a 9 años, en consonancia con los datos de la Encuesta Nacional de Nutrición Infantil (ENANI, por sus siglas en portugués) de 2019 [12] que mostraron una prevalencia de sobrepeso (índice de masa corporal > 1 puntuación Z) del 28,3% entre los niños menores de 5 años.

En un análisis longitudinal, los datos de la cohorte Pelotas revelaron un aumento del 88% en la prevalencia de niños de 12 meses con sobrepeso entre 1982 y 2015 [13]. Estas cifras muestran que la obesidad infantil se ha intensificado en Brasil y está ocurriendo a una edad cada vez más temprana. Por lo tanto, se deben establecer estrategias eficaces para prevenir la aparición de obesidad durante la ventana de oportunidad, que son los primeros 1.000 días de vida [14].

Recientemente, en el sur de Brasil, se han implementado con éxito acciones para promover una alimentación saludable durante los dos primeros años de vida, que han demostrado tener un impacto relevante en la reducción de la adiposidad infantil (grasa corporal infantil), a los 6 años [15].

A nivel nacional, la Estrategia para la Prevención y Atención de la Obesidad Infantil (Proteja) de 2021 busca frenar el avance de la obesidad infantil y mejorar la salud y la nutrición infantil mediante acciones como la vigilancia alimentaria y nutricional, la promoción de la salud en las escuelas, la formación continua de los profesionales involucrados en el cuidado infantil y la articulación intersectorial para promover entornos saludables en las ciudades.

Además, la Academia Americana de Pediatría publicó guías de práctica clínica para el tratamiento de la obesidad infantil, que enfatizan el uso de medicamentos y la cirugía bariátrica, y prestan poca atención a cambios de comportamiento como la dieta y el ejercicio [16].

En respuesta a este nuevo paradigma, Ludwig y Holst [17] publicaron una opinión contra la medicalización de la obesidad infantil, abogando por una mayor inversión en estrategias efectivas relacionadas con la dieta y el estilo de vida, lo que denominaron justicia social.

Los autores argumentan que centrarse en la pérdida de peso, como es el caso del uso de estos medicamentos, no necesariamente mejora la salud de los niños y adolescentes que, con un peso menor pero aún con hábitos alimentarios poco

saludables y un estilo de vida sedentario, no estarán protegidos de las enfermedades cardiovasculares, el cáncer y otras enfermedades crónicas.

Con el tiempo, debemos sumar el alto costo del tratamiento en Brasil a las desventajas y riesgos del uso de medicamentos inyectables para tratar la obesidad en niños y adolescentes. Actualmente, el precio de los medicamentos inyectables puede variar entre las farmacias brasileñas, siempre que no supere el Precio Máximo al Consumidor (PMC) establecido por ANVISA.

En la práctica, una sola dosis de inyectables puede equivaler al valor de un salario mínimo mensual de un trabajador formal, por lo que el acceso al medicamento es inviable para las poblaciones más vulnerables y demasiado costoso para que el gobierno federal lo subsidie.

En conclusión, el uso de agonistas del receptor GLP-1 como *semaglutida*, *liraglutida* y, en el futuro, *tirzepatida* (recientemente registrada en ANVISA), a la luz de la evidencia actual, conlleva efectos secundarios comprobados que comprometen la calidad de vida durante el tratamiento y posteriormente, debido a que se desconocen los efectos a largo plazo de estas innovadoras terapias farmacológicas en las condiciones fisiológicas y clínicas de este grupo poblacional vulnerable.

Referencias:

- Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, Gies I, Hale PM, Marcus C, et al. A randomized, controlled trial of liraglutide for adolescents with obesity. *N Engl J Med* 2020; 382:2117-28.
- Weghuber D, Barrett T, Barrientos-Pérez M, Gies I, Hesse D, Jeppesen OK, et al. Once-weekly semaglutide in adolescents with obesity. *N Engl J Med* 2022; 387:2245-57.
- Wilding JP, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med* 2021; 384:989-1002.
- Alorfi NM, Alshehri FS. Usage of glucagon-like peptide-1 for obesity in children; updated review of Clinicaltrials.gov. *J Multidiscip Healthc* 2023; 16:2179-87.
- Cooper DM, Rothstein MA, Amin A, Hirsch JD, Cooper E. Unintended consequences of glucagon-like peptide-1 receptor agonists medications in children and adolescents: a call to action. *J Clin Transl Sci* 2023; 7:e184.
- Wilding JP, Batterham RL, Davies M, Van Gaal LF, Kandler K, Konakli K, et al. Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: the STEP 1 trial extension. *Diabetes Obes Metab* 2022; 24:1553-64.
- Kedees MH, Grigoryan M, Guz Y, Teitelman G. Differential expression of glucagon and glucagon-like peptide 1 receptors in mouse pancreatic alpha and beta cells in two models of alpha cell hyperplasia. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 311:69-76.
- Butler PC, Elashoff M, Elashoff R, Gale EA. A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: are the GLP-1 therapies safe? *Diabetes Care* 2013; 36:2118-25.
- Wang J-Y, Kang J-W, Wu C-Y, Peng T-R, Liao L-M, Lee M-C, et al. The effects of incretin-based therapies on weight reduction and metabolic parameters in children with obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2024; 25:e13686.
- World Health Organization. Report of the commission on ending childhood obesity. Geneva: World Health Organization; 2016.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009. Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2010.
- Universidade Federal do Rio de Janeiro. Estado nutricional antropométrico da criança e da mãe: prevalência de indicadores

- antropométrico de crianças brasileiras menores de 5 anos de idade e suas mães biológicas - ENANI 2019.
<https://enani.nutricao.ufrj.br/index.php/relatorios/> (accessed on 02/Feb/2024).
 » <https://enani.nutricao.ufrj.br/index.php/relatorios/>
13. Gonçalves H, Barros FC, Buffarini R, Horta BL, Menezes AM, Barros AJ, et al. Infant nutrition and growth: trends and inequalities in four population-based birth cohorts in Pelotas, Brazil, 1982-2015. *Int J Epidemiol* 2019; 48 Suppl 1:i80-8.
 14. Baidal JAW, Locks LM, Cheng ER, Blake-Lamb TL, Perkins ME, Taveras EM. Risk factors for childhood obesity in the first 1,000 days: a systematic review. *Am J Prev Med* 2016; 50:761-79.

15. Sangalli CN, Leffa PS, Valmorbida JL, Lumey LH, Vitolo MR. Impact of promoting healthy infant feeding practices on energy intake and anthropometric measures of children up to 6 years of age: a randomised controlled trial. *J Hum Nutr Diet* 2021; 34:771-83.
16. Hampel SE, Hassink SG, Skinner AC, Armstrong SC, Barlow SE, Bolling CF, et al. Clinical practice guideline for the evaluation and treatment of children and adolescents with obesity. *Pediatrics* 2023; 151:e2022060640.
17. Ludwig DS, Holst JJ. Childhood obesity at the crossroads of science and social justice. *JAMA* 2023; 329:1909-10.

EE UU. Manejo seguro de medicamentos en entornos de atención médica: lo nuevo en la Lista NIOSH 2024

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia

Tags: Actualización 2024 de Lista NIOSH, lista actual de Medicamentos Peligrosos, cambios en la clasificación de medicamentos peligrosos, lo nuevo en la Lista NIOSH 2024, Inclusiones y exclusiones de la lista NIOSH 2024

El Instituto Nacional para la Seguridad y Salud Ocupacional (NIOSH), dependencia de los CDC de EE UU, publicó en 2024 una versión actualizada de su Lista de Medicamentos Peligrosos en Entornos de Atención en Salud, siendo esta la primera actualización desde 2016.

No obstante, expertos en manejo seguro de los medicamentos advirtieron que la información sobre los agentes citotóxicos está desactualizada, dado que sólo incluye los productos aprobados o para los que se incluyeron advertencias de seguridad hasta diciembre de 2015.

Criterios de inclusión de medicamentos peligrosos según NIOSH. Un medicamento se considera peligroso si presenta una o más de las siguientes características toxicológicas demostradas en humanos, modelos animales o sistemas in vitro:

- Carcinogenicidad
- Toxicidad para el desarrollo (incluyendo teratogenicidad)
- Toxicidad reproductiva
- Genotoxicidad
- Toxicidad orgánica a dosis bajas
- Estructura y perfil toxicológico similar a otros medicamentos ya clasificados como peligrosos

Principales cambios de la Lista NIOSH 2024:

- Se añadieron 25 nuevos medicamentos, 12 de ellos con información especial de manejo por parte del fabricante.
- Se eliminaron 7 medicamentos por considerar que ya no cumplen criterios de peligrosidad.
- Se reorganizó el documento: se redujo a dos tablas para facilitar la clasificación.

- Se actualizó la nomenclatura y clasificación conforme al *American Hospital Formulary Service* y a aprobaciones bajo Licencias de Biológicos (*Biologics License Application*).
- Se incluyó una nueva columna para identificar con mayor facilidad los medicamentos con peligros reproductivos.
- El documento ya no establece una jerarquía de peligrosidad entre las Tablas 1 y 2.

Entre los medicamentos eliminados de la lista está la *ergonovina* que la FDA nunca aprobó para uso humano, la *liraglutida* tras la revisión de datos del fabricante que concluyó que es poco probable que conlleve riesgo carcinogénico, reproductivo o de desarrollo en entornos sanitarios; la *paliperidona* porque las evaluaciones toxicológicas del fabricante determinaron ausencia de peligrosidad relevante para trabajadores sanitarios. El *pertuzumab* se descartó como medicamento peligroso tras analizar estudios que no evidenciaron riesgos significativos. Los datos analizados por NIOSH para la *risperidona*, no demostraron que presentaran un riesgo para la salud ocupacional y la *telavancina* fue eliminada tras revisar estudios reproductivos proporcionados por el fabricante, que demostraron falta de toxicidad reproductiva.

En cuanto a las reacciones de expertos del frente asistencial, Raneen Runnebaum, PharmD, y Kathleen Skibinski, RPh, del equipo de PharmEcology (Waste Management Inc.), valoraron positivamente las aclaraciones del documento y resaltaron la necesidad de que cada institución revise de forma autónoma los nuevos medicamentos que ingresan a sus sistemas, dada la obsolescencia relativa de la lista. Subrayaron también que la ubicación de un medicamento en una tabla no refleja su potencia o nivel relativo de peligrosidad.

Fuente Original:

Specialty Pharmacy Continuum. *NIOSH Releases Updated List of Hazardous Drugs in Healthcare Settings*, feb 5, 2025.
<https://www.specialtypharmacycontinuum.com/Online-First/Article/12-24/NIOSH-Releases-Updated-List-of-Hazardous-Drugs-in-Healthcare-Settings/75790> (de libre acceso en inglés)
 NIOSH [2024]. NIOSH list of hazardous drugs in healthcare settings, 2024. By Ovesen JL, Sammons D, Connor TH, MacKenzie BA, DeBord DG, Trout DB, O'Callaghan JP, Whittaker C. Cincinnati, OH: U.S. Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication No. 2025-

103 (Supersedes 2016-161),
<https://doi.org/10.26616/NIOSH PUB2025103>

Exposiciones a tianeptina reportadas en centros de control de intoxicaciones de EE UU, 2015–2023

(*Tianeptine Exposures Reported to United States Poison Centers, 2015–2023*)

Mustafa Quadir, Natalie I. Rine, Jaahnavi Badeti, Hannah L. Hays, Nichole L. Michaels, Jingzhen Yang et al.

J Med Toxicol, 2025 Jan; 21(1):30–41. doi: 10.1007/s13181-024-01053-6.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39724478/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (2)*

Tags: antidepresivo tricíclico, centros de toxicología, intoxicaciones frecuentes

Resumen

Introducción. La *tianeptina* es un antidepresivo tricíclico atípico que no está aprobado para uso médico en EE UU, pero también se encuentra en suplementos dietéticos. Este estudio investiga las exposiciones a *tianeptina* como única sustancia reportada a los centros de toxicología de EE UU.

Métodos. Se analizaron los casos que involucraban a la *tianeptina* y se reportaron al Sistema Nacional de Datos sobre Envenenamientos (*National Poison Data System*) entre 2015 y 2023.

Resultados. Entre 2015 y 2023, se reportaron 892 exposiciones a *tianeptina* como única sustancia responsable de la intoxicación a los centros de toxicología de EE UU, y se detectó un aumento del 1.400% en la tasa de exposiciones durante ese período, incluyendo un incremento del 525% entre 2018 y 2023. La mayoría de las exposiciones se asociaron con efectos moderados (51,5%) o graves (12,0%), y el 40,1% requirió hospitalización,

incluyendo un 22,9% que ingresó en unidades de cuidados intensivos. Las personas de 50 años o más tuvieron más probabilidad de experimentar efectos graves (riesgo relativo [RR]: 1,70; IC 95%: 1,13–2,56) o requerir hospitalización (RR: 1,43; IC 95%: 1,20–1,72) que las personas más jóvenes. El abuso de *tianeptina* representó el 40,1% de las exposiciones y fue más probable que se asociara con efectos moderados o graves (RR: 1,18; IC 95%: 1,06–1,31) que las exposiciones no atribuidas al abuso. La abstinencia representó el 22,5% de las exposiciones. Las tasas de exposición a *tianeptina* fueron más altas en el sur de EE UU. Alabama aprobó una ley para regular la *tianeptina* como sustancia controlada en 2021. En Alabama, la tasa de exposiciones aumentó un 1.413,7% entre 2018 y 2021, seguido de una disminución del 74,6% entre 2021 y 2023, mientras que en otros estados del sur la tasa siguió aumentando.

Conclusiones. Este estudio demuestra la toxicidad y el rápido aumento de las exposiciones a *tianeptina* reportadas a los centros de toxicología en EE. UU. Regular la *tianeptina* de forma uniforme de en todos los estados podría ser una estrategia clave para mitigar este problema de salud pública.

EE UU. FDA responde al estudio sobre contaminación de ADN en vacunas de ARNm

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (2)

Tags: niveles de ADN en vacuna Pfizer superan límites regulatorios, FDA intentó desvincularse de resultados del estudio sobre contaminación de ADN en vacunas de ARNm, la FDA afirma que vacunas de ARNm son seguras y eficaces, Kevin McKernan califica postura de FDA frente a contaminación de ADN en vacunas como evasiva

Según Demasi [1], un estudio revisado por pares, realizado en un laboratorio de la FDA, reveló que los niveles de contaminación por ADN en la vacuna de ARNm de Pfizer superaban los límites regulatorios entre 6 y 470 veces. Este hallazgo valida investigaciones previas realizadas por científicos independientes, que la FDA había desestimado previamente.

A pesar de que el estudio se llevó a cabo en las instalaciones de la FDA, con sus recursos y bajo la supervisión de su personal, la agencia ha intentado desvincularse de los resultados. Un portavoz afirmó que "*el estudio no pertenece a la FDA*" y que, por lo tanto, no tiene la obligación de divulgarlo ni comentar sobre sus hallazgos. Asimismo, la agencia se negó a abordar la participación de tres de sus propios científicos en la supervisión del estudio.

La FDA reiteró su confianza en la seguridad y eficacia de las vacunas de ARNm, asegurando que su proceso de evaluación y vigilancia continua no ha identificado riesgos asociados con la presencia de ADN residual. Según la agencia, se han administrado más de mil millones de dosis sin que se hayan reportado problemas de seguridad relacionados con este tipo de contaminación.

Sin embargo, la respuesta de la FDA ha generado una fuerte reacción en la comunidad científica. El experto en genómica Kevin McKernan, quien había alertado previamente sobre la contaminación de los viales de Pfizer por ADN, calificó la postura de la agencia como evasiva y preocupante. "Este es el mismo guion que usan todas las agencias regulatorias: miles de millones de dosis administradas, los beneficios superan los riesgos y no hay evidencia de daño. Pero el hecho de que algo haya sido ampliamente utilizado no significa que sea seguro", afirmó McKernan.

El inmunólogo Nikolai Petrovsky también criticó la falta de respuestas concretas por parte de la FDA. "*La agencia evita abordar el problema central: si los niveles de ADN que están presentes en la vacuna superan los límites regulatorios y qué*

medidas piensan tomar al respecto", señaló. La controversia ha llegado a otros organismos reguladores.

En Australia, se ha cuestionado a la Administración de Productos Terapéuticos (TGA) por su falta de respuesta ante hallazgos similares. El parlamentario Russell Broadbent instó a las autoridades a suspender la distribución de la vacuna hasta que se realicen nuevas investigaciones. "*Es incomprensible que la TGA no le dé prioridad a esto, cuando su misión es garantizar la seguridad de los ciudadanos*", expresó.

Este debate tiene un impacto significativo en la confianza del público en las vacunas y en los sistemas regulatorios. Las vacunas de ARNm representan una innovación clave de la

medicina moderna, pero su aceptación depende de la transparencia y el rigor en la supervisión de su seguridad. "*La gente merece respuestas claras, no evasivas*", advirtió McKernan, subrayando la necesidad de que la FDA aborde directamente los hallazgos de su propio laboratorio.

A medida que crece la presión por una mejor rendición de cuentas, la comunidad científica y la sociedad siguen esperando una respuesta más contundente de los organismos reguladores.

Referencias:

1. Demasi, M. *FDA responds to study on DNA contamination in Pfizer vaccine*. Maryanne Demasi Blog, enero 6, 2025. <https://blog.maryannedemasi.com/p/fda-responds-to-study-on-dna-contamination>

Europa. Nuevos datos después del permiso de comercialización: Consulta de la Comisión Europea (continuación) (*New data after marketing authorisation: European Commission consultation (continued)*)

Prescrire International 2024; 33 (265): 307

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (2)

En septiembre de 2023, *Prescrire* respondió a una consulta organizada por la Comisión Europea antes de revisar el "Reglamento sobre modificaciones", que establece los procedimientos para actualizar los permisos de comercialización cuando se solicitan nuevas indicaciones o cuando emergen nuevos datos (sobre los efectos adversos, la eficacia, el uso en niños, etc.) [1].

En febrero de 2024, *Prescrire* contribuyó a una consulta sobre el borrador de este reglamento delegado [2]. La "devolución" de *Prescrire* incluyó tres solicitudes para modificar el reglamento:

– Crear la posibilidad de prolongar el período de evaluación de las modificaciones importantes (tipo II) (indicaciones nuevas o modificadas que tengan un impacto significativo sobre la calidad, la eficacia o la seguridad) para permitir que se realicen evaluaciones sólidas;

– Aumentar la transparencia, en particular publicando un informe de evaluación sobre cada modificación tipo II;

– Modificar los procesos para los productos combinados (compuestos de una especialidad farmacéutica y un dispositivo médico) o los dispositivos médicos de diagnóstico in vitro mediante el procedimiento para modificaciones importantes (tipo II).

Apenas dos semanas después del fin del plazo para presentar respuestas a esta consulta, la Comisión Europea publicó la versión final del reglamento delegado... No se tomó en cuenta ninguna de las solicitudes de *Prescrire* [3].

Referencias

1. "New data after marketing authorisation: European Commission consultation" *Prescrire Int* 2024; 33 (261): 194-195.
2. "Prescrire's position paper on the proposed revision of the European Commission delegated regulation related to the examination of marketing authorisation variations" 28 February 2024: 6 pages.
3. "Commission Delegated Regulation (EU) 2024/1701 of 11 March 2024 amending Regulation (EC) No 1234/2008 as regards the examination of variations to the terms of marketing authorisations (...)" *Official Journal of the European Union*, 17 June 2024.

Honduras. Creación del Centro Nacional de Farmacovigilancia en Honduras

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (2)

Tags: centro nacional de farmacovigilancia en honduras, creación de centros especializados en salud, agencia de regulación Sanitaria de Honduras, Monitoreo y regulación de medicamentos y dispositivos médicos.

El 28 de diciembre de 2024, el gobierno de Honduras, a través del Acuerdo No. 0534-ARSA-2024, anunció la creación de tres nuevos centros especializados en el ámbito sanitario. Estos son el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV), el Centro Nacional de Tecnovigilancia (CNTV) y el Centro Nacional de Enfermedades Transmitidas por Alimentos (CENETA). La Agencia de Regulación Sanitaria (ARSA) será la encargada de supervisar estas instituciones.

El Centro Nacional de Farmacovigilancia se posiciona como un pilar fundamental para garantizar la seguridad y eficacia de los medicamentos y dispositivos médicos en Honduras. En un contexto donde los medicamentos y dispositivos médicos son cada vez más sofisticados, el CNFV tendrá la misión de monitorear, evaluar y regular estos productos para mitigar riesgos como reacciones adversas inesperadas, efectos secundarios graves y problemas de calidad.

La farmacovigilancia es esencial en cualquier sistema de salud moderno. A medida que aumentan las innovaciones en medicamentos y dispositivos médicos, también lo hacen los riesgos asociados a su uso. El CNFV permitirá una evaluación constante de estos productos, asegurando que los hondureños reciban atención de calidad y sin poner en riesgo su salud.

Además de su labor reguladora, el CNFV se enfocará en promover la educación continua tanto entre los profesionales de la salud como entre la ciudadanía. Fomentar la prevención de efectos adversos y el uso responsable de los medicamentos será una prioridad en sus actividades.

Con esta iniciativa, Honduras da un paso decisivo hacia el fortalecimiento de su sistema de salud, mejorando la seguridad de los pacientes y asegurando productos de calidad para la

población. Este centro es una muestra del compromiso del gobierno en la protección de la salud pública y el bienestar de todos los hondureños.

Fuente original

La Tribuna. Gobierno de Honduras crea Centro Nacional de Farmacovigilancia, enero 22, 2025.

<https://www.latribuna.hn/2025/01/22/gobierno-de-honduras-crea-centro-nacional-de-farmacovigilancia/>

Reino Unido. Revolución genética en la medicina Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (2)

Tags: genes responsables de reacciones adversas a medicamentos, pruebas genéticas para predecir reacciones adversas, reacciones adversas a medicamentos y genética del paciente, impacto de las reacciones adversas a medicamentos en el sistema de salud.

Un estudio pionero realizado en el Reino Unido ha identificado tres genes clave que podrían ser responsables de muchas reacciones adversas a medicamentos (RAM) [1]. Este descubrimiento abre la posibilidad de implementar pruebas genéticas simples, mediante análisis de saliva o sangre, que permitan predecir cómo los pacientes reaccionarán a ciertos medicamentos, con el objetivo de prevenir efectos secundarios peligrosos.

Cada año, las reacciones adversas a medicamentos causan más de 5.000 muertes en Inglaterra y son responsables de aproximadamente uno de cada 15 ingresos hospitalarios agudos. Las personas mayores, que suelen tomar varios medicamentos, están particularmente en riesgo.

El estudio, que analizó más de un millón de informes de RAM reportados a partir de 1964, reveló que el 9% de las reacciones

adversas podrían estar vinculadas a la genética del paciente, y que tres cuartas partes de ellas están asociadas con tres genes específicos.

Los investigadores instan al NHS a implementar pruebas genéticas de forma rutinaria antes de recetar medicamentos, especialmente aquellos que se relacionan con riesgos genéticos conocidos. Este enfoque preventivo podría reducir significativamente las hospitalizaciones, los costos asociados con los tratamientos prolongados y, lo más importante, salvar miles de vidas cada año.

Las RAM generan un costo anual estimado de más de £2.000 millones al NHS, por lo que este avance representa una oportunidad crucial para mejorar la seguridad del paciente y optimizar los recursos del sistema de salud.

Fuente Original

Bagot, M. El NHS podría ofrecer esta sencilla prueba de ADN para predecir reacciones a medicamentos y salvar miles de vidas. *The Mirror*. Mar 27, 2025. <https://www.mirror.co.uk/news/health/nhs-could-offer-simple-dna-34942090>

Reino Unido. Biobanco de Tarjetas Amarillas: llamado para contribuir a estudiar los vínculos genéticos con los efectos secundarios (Yellow Card Biobank: call to contribute to study of genetic links to side effects)

MHRA. Drug Safety Update 2024; 18 (1)

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/yellow-card-biobank-call-to-contribute-to-study-of-genetic-links-to-side-effects>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (2)

Acercas del Biobanco

El Biobanco de Tarjetas Amarillas es fruto de la colaboración entre la Agencia Reguladora de Medicinas y Productos para la Salud (en inglés The Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency MHRA) y Genomics England, con el propósito de profundizar el conocimiento sobre cómo la composición genética de un paciente puede representar un riesgo de sufrir efectos adversos a medicamentos.

Las reacciones adversas a los medicamentos, o efectos colaterales, siguen siendo una carga importante para el NHS y son responsables de una de cada seis admisiones hospitalarias.

El Biobanco forma parte del plan, a largo plazo, de ofrecer una medicina más personalizada. Mediante la recogida de muestras biológicas de pacientes que hayan sufrido presuntos efectos secundarios, el Biobanco de Tarjetas Amarillas pretende crear

una rica fuente de información genética que ayude a los investigadores a determinar si un presunto efecto colateral se debe a un rasgo genético específico. En última instancia, se espera que esto contribuya al desarrollo de estrategias para realizar pruebas farmacogenéticas.

Si un paciente bajo su cuidado ha experimentado uno de los efectos secundarios incluidos en la fase piloto del estudio, infórmelo sin demora al sistema de Tarjeta Amarilla, proporcionando la mayor cantidad de información posible.

Detalles del estudio

Los efectos adversos incluidos en este estudio piloto son:

- Hemorragias graves con un anticoagulante oral directo (apixabán, dabigatrán, edoxabán, rivaroxabán); consulte la

Actualización sobre seguridad de los medicamentos para leer un recordatorio sobre este riesgo.

- Reacciones cutáneas graves poco frecuentes con alopurinol, como el síndrome de Stevens-Johnson (SJS), la necrólisis epidérmica tóxica (TEN), y el síndrome de reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

Una vez notificado el caso, la MHRA puede ponerse en contacto directamente con usted para seguir hablando del mismo y puede pedirle que se ponga en contacto con el paciente en nuestro nombre para preguntarle si desea participar en el estudio de las Tarjetas Amarillas del Biobanco. El paciente podrá elegir si desea participar o no. Una vez que el paciente haya dado su consentimiento, se le podrá pedir que proporcione una muestra de sangre para hacer un análisis genético.

Si ya ha enviado un informe de Tarjeta Amarilla en el pasado relacionado con cualquiera de los dos temas del estudio, es posible que nos comuniquemos con usted directamente en los próximos meses para analizar el caso con más detalle.

También nos comunicaremos con los pacientes que envíen informes directamente a la Tarjeta Amarilla para incluirlos en el estudio.

Cómo funciona el biobanco

El MHRA será responsable del reclutamiento de pacientes y de la recogida de muestras. Genomics England trabajará junto con el MHRA para secuenciar y analizar los genomas de los pacientes y añadir estos datos genómicos a la Biblioteca Nacional de Investigación Genómica, una base de datos nacional segura de datos genómicos y de salud anonimizados. Además, el entorno de investigación seguro de Genomics England permitirá que los investigadores aprobados accedan a los datos.

Toda la información recopilada sobre usted y los pacientes a través del Biobanco de Tarjetas Amarillas será anonimizada antes de que los investigadores la vean. Los detalles de nuestra política de privacidad se pueden encontrar en la Política de Privacidad del Biobanco.

Llamado a la Reforma: Políticos Británicos Exigen Cambios Sustanciales en la MHRA

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (2)

Tags: reforma de la MHRA sobre seguridad del paciente, regulación de medicamentos en el Reino Unido, sistema de reportes de eventos adversos "Yellow Card", conflictos de interés en la MHRA, financiación de la MHRA por la industria farmacéutica

La Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA*) del Reino Unido enfrenta un llamado urgente a la reforma por parte de varios políticos, quienes critican que las preocupaciones sobre la seguridad del paciente identificadas en 2020 persisten y, en muchos casos, se han intensificado.

El revisor independiente de la seguridad de medicamentos y dispositivos médicos (*Independent Medicines and Medical Devices Safety Review*) de 2020, había subrayado deficiencias graves en la MHRA, especialmente en relación con los eventos adversos y la regulación de dispositivos médicos, tras los escándalos de Primodos, malla pélvica y *valproato de sodio*. Aunque el gobierno aceptó las recomendaciones del informe y prometió reformas, los legisladores sostienen que el progreso ha sido insuficiente.

Preocupaciones en torno al Sistema de Reportes de Eventos Adversos

En una reunión reciente en la Cámara de los Comunes, varios políticos destacaron las deficiencias del sistema de reportes de eventos adversos conocido como el "Yellow Card". Esther McVey, miembro del Partido Conservador, acusó a la MHRA de demorar la respuesta frente a señales de seguridad de las vacunas contra la covid-19 y alertó sobre los peligros del modelo de financiación de la agencia, que depende en un 75% de la industria farmacéutica.

Este modelo ha alimentado sospechas de conflicto de interés, y algunos legisladores han comparado esta situación con la de un

sistema donde "se califica su propia tarea", lo que, según argumentaron, pone en peligro la seguridad de los pacientes.

McVey enfatizó la necesidad de reformar a la MHRA de forma sustancial, sugiriendo que la agencia ha pasado de ser un "guardián" de la salud pública a un "facilitador" de la industria farmacéutica, lo que ha comprometido su capacidad para supervisar adecuadamente los medicamentos y dispositivos médicos. En su intervención, citó las declaraciones de June Raine, CEO de la MHRA, quien reconoció en 2022 que la pandemia de covid-19 había acelerado el cambio hacia una regulación más permisivo y flexible.

Reacciones y Reformas Propuestas

Varios legisladores de diferentes partidos coincidieron en la necesidad de reformar la MHRA de forma integral, citando la falta de eficacia en su respuesta a los problemas de seguridad. Por otro lado, la diputada del Partido Laborista Karin Smyth defendió los esfuerzos del gobierno para mejorar el sistema, destacando la implementación de un nuevo sistema informático que debería mejorar la eficiencia en la identificación y evaluación de problemas de seguridad, así como los nuevos reguladores de dispositivos médicos que se introducirán este año.

Estrategia de Desarrollo de Conjugados de Anticuerpos y Medicamentos en Pediatría

En el ámbito de la regulación farmacéutica en Europa, la EMA, a través de su Comité de Pediatría (PDCO), ha incluido en su plan de trabajo para 2025 el desarrollo de estrategias para los conjugados de anticuerpos y medicamentos (ADC) en el tratamiento de tumores pediátricos. Este enfoque podría abrir nuevas posibilidades para la investigación y el tratamiento de cánceres infantiles, especialmente de tumores que expresan el HER2, un objetivo terapéutico clave en terapias como Enhertu (de AstraZeneca y Daiichi Sankyo).

Además, el PDCO planea explorar el uso de inteligencia artificial en la evaluación de planes de investigación pediátrica, lo que podría mejorar la eficiencia en el desarrollo de medicamentos específicos para niños. También se actualizará la guía sobre la extrapolación pediátrica y la gestión de la falta de información crítica para los ensayos pediátricos.

Cambios en el Proceso de Asesoría Científica de la MHRA

La MHRA ha comenzado a implementar una serie de cambios en su proceso de asesoría científica, los cuales podrían generar un aumento temporal en las respuestas escritas en lugar de reuniones presenciales. Estos cambios son parte de un esfuerzo por agilizar y mejorar el proceso de asesoría para los desarrolladores de medicamentos y dispositivos médicos, a la vez que se implementa una nueva plataforma digital para facilitar las solicitudes.

Guía sobre Cuestionarios de Seguimiento de Reacciones Adversas de la EMA

Por último, la EMA ha publicado una guía sobre el uso de cuestionarios de seguimiento de reacciones adversas (AR FUQ),

que ayudarán a los reguladores en la farmacovigilancia. Estos cuestionarios permitirán una mejor recopilación de datos sobre la seguridad de los medicamentos comercializados y facilitarán la toma de decisiones informadas para proteger la salud pública.

En resumen, los desarrollos regulatorios en el Reino Unido y Europa muestran una creciente preocupación por la seguridad del paciente, la transparencia en los procesos de regulación y la mejora de los sistemas de monitoreo de medicamentos y dispositivos médicos.

Las reformas propuestas buscan garantizar un equilibrio entre eficiencia, innovación y protección del paciente, en un contexto donde los intereses de la industria farmacéutica juegan un papel cada vez más crucial.

Fuente original:

Taylor, N. P. Euro Roundup: Politicians call for 'substantial reform' of MHRA. *Regulatory Affairs Professionals Society*, Jan 2025.

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2025/1/euro-roundup-politicians-call-for-%E2%80%98substantial-ref>

Epidemiología de las reacciones adversas graves a medicamentos antiinfecciosos, utilizando la base de datos nacional de Tailandia (*Epidemiology of reported serious adverse drug reactions due to anti-infectives using nationwide database of Thailand*)

Sopit Sittiphan, Apiradee Lim, Haris Khurram, Nurin Dureh, Kwankamon Dittakan

PLoS ONE. 2025; [10.1371/journal.pone.0318597](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0318597)

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0318597>

Traducido por Salud y Fármacos, *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (2)

Tags: reacciones adversas graves de antibióticos, RAM graves reportado en Tailandia, factores pronósticos de RAM graves, desarrollo de estrategias de prevención de RAM graves

Resumen

Las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) que son severas pueden resultar en estancias hospitalarias prolongadas y en desenlaces fatales. Comprender los factores pronósticos de las RAM severas juega un papel vital en el desarrollo de estrategias adecuadas de prevención.

El objetivo de este estudio realizado en Tailandia fue analizar una base nacional de datos de farmacovigilancia para identificar los factores predisponentes asociados con las RAM severas, explorar la exposición a medicamentos, la distribución de las RAM severas, los tipos de RAM y clasificar los determinantes de las RAM severas por el uso de antiinfecciosos en Tailandia.

Se analizó la base de datos nacional de RAM inducidas por antiinfecciosos, Thai Vigibase del Centro de Vigilancia de Productos Sanitarios (HPVC, por su sigla en inglés) para identificar los casos reportados entre enero de 2012 y diciembre de 2021 en las 77 provincias de Tailandia. Tras el preprocesamiento, se utilizaron frecuencias y porcentajes para investigar la distribución de la gravedad de las RAM.

Para determinar la significancia de las variables independientes sobre la gravedad de las RAM inducidas por antiinfecciosos, se utilizaron modelos de regresión logística y el modelo de Árboles de Clasificación y Regresión (*Classification and Regression Tree* o CART). Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

Se registraron un total de 82.333 casos de RAM, de los cuales 20.692 fueron RAM severas (25,13%). Las RAM graves están estadísticamente asociadas con la región, el género, la etnia, la edad, el tipo de paciente, el historial de alergias a medicamentos, las enfermedades crónicas y la frecuencia de la dosis ($p < 0,001$).

Las RAM severas que se informaron con mayor frecuencia ocurrieron en la región sur de Tailandia (OR = 1,92, IC 95% = 1,88–1,97), seguida de la región norte de Tailandia (OR = 1,68, IC 95% = 1,64–1,71). El género y el historial de alergia a medicamentos también se asociaron estadísticamente con la gravedad de las RAM ($p < 0,001$).

Las RAM reportadas revelaron que los pacientes eran principalmente hombres (OR = 1,11, IC 95% = 1,11–1,13) y aquellos con historial previo de alergia a medicamentos tenían más probabilidades de experimentar RAM severas (OR = 1,22, IC 95% = 1,20–1,24).

El riesgo de que una RAM se reporte como severa fue significativamente mayor en pacientes mayores de 60 años (OR = 1,42, IC 95% = 1,39–1,46) y en pacientes de 40 a 59 años (OR = 1,34, IC 95% = 1,31–1,37) en comparación con pacientes de 0 a 19 años.

Los resultados de este estudio permitirán que los profesionales de la salud tomen precauciones al recetar a esos grupos poblacionales. Además, facilitarán el desarrollo de un sistema de notificación para reducir la incidencia de RAM severas, como software para generar bases de datos electrónicos de prescripción

o aplicaciones que permitan la detección eficiente de RAM en grupos de alto riesgo, algo que se considera fundamental para monitorear de cerca y mejorar la seguridad del paciente.

Vigilancia de la seguridad de medicamentos de la base de datos FAERS de pacientes con carcinoma hepatocelular que recibieron pembrolizumab solo y más lenvatinib (*A real-world drug safety surveillance study from the FAERS database of hepatocellular carcinoma patients receiving pembrolizumab alone and plus lenvatinib*)

Huaxiang Wang, Junjun Li, Xiuling Zhu, Gobernante Wang, Yunyan Wan

Nature, Scientific reports Article number: 1425, enero 9, 2025

<https://www.nature.com/articles/s41598-025-85831-4>

Traducido por Salud y Fármacos, Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (2)

Tags: vigilancia de la seguridad de medicamentos en pacientes con carcinoma hepatocelular, carcinoma hepatocelular tratado con *pembrolizumab* y *lenvatinib*, monoterapia con *pembrolizumab* para carcinoma hepatocelular, recomendaciones terapéuticas para pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado

Resumen

Una opción de tratamiento importante para el carcinoma hepatocelular (HCC, por su sigla en inglés) avanzado no resecable es el *pembrolizumab* combinado con *lenvatinib*. Este estudio tiene como objetivo monitorear meticulosamente e identificar los eventos adversos (EA) relacionados con esta terapia combinada, mejorar la seguridad del paciente y ofrecer recomendaciones basadas en evidencia para el uso adecuado de estos medicamentos.

Recolectamos los datos relacionados con las reacciones adversas a medicamentos (RAM) de la base de datos FAERS, específicamente los datos de pacientes con HCC que recibieron *pembrolizumab*, tanto solo como en combinación con *lenvatinib*, desde el primer trimestre de 2014 hasta el cuarto trimestre de 2023.

La detección de señales de reacciones adversas a medicamentos (RAM) se llevó a cabo mediante diferentes métodos.

Recolectamos datos de 459 y 358 EA de pacientes con HCC tratados con *pembrolizumab* solo y en combinación con *lenvatinib*, respectivamente.

Utilizando cuatro técnicas de cuantificación de señales, identificamos 50 y 38 EA distintos, que se clasificaron en 15 categorías de Sistemas de órganos (*System organ class* o SOC) [1]. Los EA que con mayor frecuencia se asociaron con *pembrolizumab* fueron los trastornos gastrointestinales y hepatobiliares.

En ambos grupos de pacientes el EA más reportado fue la encefalopatía hepática, bilirrubina incrementada en sangre y diarrea. También observamos EA significativos e inesperados como deshidratación, úlceras en piel y perforación intestinal.

Los países que reportaron el mayor número de EA fueron EE UU, seguido de China, Francia y Japón. El tiempo medio de inicio de los EA relacionados con *pembrolizumab* solo y su combinación con *lenvatinib* fue de 80,5 días (rango intercuartílico 20,0–217,3 días) y 77,5 días (rango intercuartílico 19,7–212,3 días), respectivamente.

Este estudio ofrece nuevas perspectivas sobre el monitoreo y manejo de RAM en pacientes con HCC que reciben *pembrolizumab* solo o en combinación con *lenvatinib*. Es crucial monitorear de cerca la seguridad de este régimen de tratamiento en pacientes con HCC para evitar EA graves.

Referencias:

1. Rothman KJ, Lanes S, Sacks ST. "Reporting odds ratio: a method for investigating drug effects in large spontaneous reporting databases." *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2004;13(8):517–21.