

Boletín Fármacos: *Farmacovigilancia*

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

Publicado por
Salud y Fármacos



Volumen 22, número 4, noviembre 2019



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

Editores

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

Asesores en Farmacología

Rogelio A. Fernández Argüelles, México
Mariano Madurga, España

Asesor de Farmacia

Emilio Pol Yanguas

Asesor en Prescripción y Utilización

Juan Gervás, España

Corresponsales

Rafaela Sierra, Centro América
Steven Orozco Arcila, Colombia

Webmaster

People Walking

Equipo de Traductores

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

Editores Asociados

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

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

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

Índice

Boletín *Fármacos: Farmacovigilancia* 2019; 22(4)

Investigaciones

Trastornos de la retina inducidos por fármacos Revue Prescrire 2019; 39 (423): 5-6	1
Colelitiasis inducida por fármacos Revue Prescrire 2019; 38 (418): 586-589	5
Prevención de la osteonecrosis de mandíbula relacionada con la medicación Lara Zebic, Vinod Patel	7
Seguridad de medicamentos: señales y alertas generadas en 2017-2018 INFAC, 2019; 27 (1)	7
Excipientes: ¿sustancias inertes? INFAC, 2019; 27 (3)	8
Asociación entre el uso de la terapia de privación de andrógenos y el diagnóstico de demencia en hombres con cáncer de próstata Jayadevappa R; Chhatre S et al.	9
Los efectos secundarios más peligrosos de un medicamento a menudo se descubren cuando ya está en el mercado John Fauber	10
La FDA informa sobre los eventos adversos en el embarazo y relacionados con el embarazo asociados a la isotretinoína Tkachenko E et al.	14
Antipsicóticos de segunda generación y eventos adversos somáticos graves a corto plazo: una revisión sistemática y un metaanálisis Johannes Schneider-Thoma, et al.	15
Duración excesiva del tratamiento con antibióticos y eventos adversos en pacientes hospitalizados con neumonía: un estudio de cohorte multihospitalaria Vaughn VM et al.	16

Solicitudes y Retiros del Mercado

Nuplazid. Tras el fracaso de otro ensayo, puede ser el momento de revocar la aprobación del antipsicótico de Acadia Pharma	16
Ranitidina. La AEMPS ha ordenado la retirada, como medida preventiva, de los medicamentos que contienen ranitidina vía oral ante la detección de nitrosaminas	17

Solicitudes y Cambios al Etiquetado/Ficha Técnica

Daratumumab (Darzalex ▼): riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B	19
Límite de cuatro semanas para el uso de cremas de estradiol de alta concentración	19
Naltrexona/bupropion (Mysimba ▼): riesgo de reacciones adversas que podrían afectar la capacidad para conducir	20
Ondansetrón: riesgo de defectos de cierre orofaciales (labio leporino, paladar hendido) tras su uso durante el primer trimestre del embarazo	21
Tofacitinib. La FDA aprueba una advertencia de recuadro acerca del aumento en el riesgo de coágulos de sangre y muerte con dosis más altas del tofacitinib para la artritis y colitis ulcerosa (Xeljanz, Xeljanz XR)	22

Reacciones Adversas e Interacciones

Carfilzomib (Kyprolis ▼): recordatorio del riesgo de eventos cardíacos potencialmente fatales	23
Mavyret, Zepatier y Vosevi. La FDA advierte sobre la ocurrencia poco común de daños hepáticos graves con el uso de los medicamentos Mavyret, Zepatier y Vosevi contra la hepatitis C en algunos pacientes con enfermedad hepática avanzada	24
Terapia de reemplazo hormonal (TRH): más información sobre el mayor riesgo de cáncer de seno y su persistencia después de la interrupción del TRH	25
El uso de antihipertensivos IECA o ARA-2 en conjunto con espirolactona, incrementa el riesgo de presentar hipercalcemia	27
La FDA advierte a los consumidores sobre los peligrosos y potencialmente mortales efectos secundarios de Miracle Mineral Solution (solución mineral milagrosa)	27
Mujeres y ancianos en mayor riesgo de interacciones peligrosas de medicamentos	28

Precauciones

Antibióticos. El uso de antibióticos en bebés prematuros tiene efectos duraderos y potencialmente dañinos. Resistencia a los medicamentos, persisten bacterias no saludables en el microbioma intestinal	30
Metadona o tramadol. El análisis retrospectivo revela una asociación significativa entre el consumo de tramadol o metadona y la hipoglucemia, en comparación con otros opioides	31
VIH. Medicamentos populares contra el VIH hacen que algunas mujeres ganen "en 2 años el peso que habrían aumentado en 10"	31
Un medicamento de uso frecuente para la presión arterial puede dañar la salud intestinal	32
Un antiácido estomacal puede aumentar el riesgo de futuras alergias, según un estudio	33
Medicamentos de uso frecuente pueden generar síntomas similares a los de la demencia	34

Otros temas de Farmacovigilancia

Los efectos secundarios de antipsicóticos son difíciles de tolerar, señalan pacientes	36
La EMA recomienda nuevas medidas para evitar errores en la dosificación con metotrexato	37
La EMA llevará a cabo una revisión de los medicamentos con ranitidina	37
A medida que crece la guerra comercial, el Pentágono se fija en la producción china del ingrediente activo contaminado que se incluye en los 'sartanes'	38
A medida que la producción de ingredientes activos de los medicamentos se consolida en el extranjero, los reguladores de EE UU enfrentan una preocupación nacional de seguridad	39
Para evitar errores con los medicamentos hay que trabajar a nivel de sistema y con los prescriptores	39

Investigaciones

Trastornos de la retina inducidos por fármacos

Revue Prescrire 2019; 39 (423): 5-6

Traducido por Salud y Fármacos

Resumen

● Algunos de los productos implicados en trastornos de la retina son de uso ocular, y debido a sus componentes o al método de administración (por ejemplo, inyección intravítrea) pueden causar trastornos retinales. Otros fármacos alteran la función de la retina cuando se administran de forma sistémica.

● Cuando se identifica a un fármaco como el causante de un trastorno de la retina, debería revisarse su balance riesgo-beneficio. La retirada del fármaco causante o la reducción de la dosis normalmente restauran la visión del paciente, al menos parcialmente.

La retina es un tejido neurosensorial inervado, altamente vascularizado y sensible a la luz que genera información y la transmite al sistema nervioso central. El daño en la retina puede producir diferentes tipos de molestias visuales, de distinta gravedad.

Muchos fármacos pueden producir trastornos de la retina. ¿Cuáles son los mecanismos subyacentes? ¿Qué fármacos son responsables?

Realizamos una búsqueda bibliográfica para responder a estas preguntas. Este artículo revisa nuestros hallazgos principales.

Efectos sobre el tejido, los vasos o los nervios de la retina

Los fármacos pueden producir muchos tipos distintos de trastornos en la retina. Para la mayoría de las situaciones no se ha identificado el mecanismo subyacente [1-3].

Depósitos del fármaco en la retina, aumento del riesgo de trombosis o hemorragia, disfunción de los fotorreceptores.

Muchos fármacos pueden dañar la retina y causar necrosis, atrofia, desprendimiento, desgarro, cambios en la pigmentación, depósitos, fibrosis, o degeneración macular [1,4-10].

Algunos fármacos pueden producir trastornos vasculares en la retina (manchas algodonosas flotantes, oclusiones, isquemia, edema, hemorragia, etc.), especialmente aquellos que incrementan el riesgo de trombosis o conllevan un riesgo de hemorragia [1,5,6,8,9,11-14].

Otros fármacos parecen alterar la función de los fotorreceptores [1,12,15].

Algunos fármacos se unen a la melanina presente en el epitelio pigmentario de la retina, aunque no siempre se conocen las consecuencias clínicas [1,16].

Variación de expresión clínica. Los trastornos de la retina, incluyendo aquellos inducidos por fármacos, se presentan de forma diferente en función de los componentes de la retina afectados y de su localización con respecto a la mácula. Algunos pacientes permanecen asintomáticos mientras que otros pierden la vista [1,6,10,17]. El riesgo de desarrollar un trastorno de la

retina inducido por fármacos aumenta con la presencia de otros factores de riesgo, como diabetes, hipertensión, edad avanzada, y miopía alta [1,6].

Resumen de las notificaciones de farmacovigilancia en

Francia entre 2008 y 2012. Un estudio, basado en los 123.687 efectos adversos registrados en la base de datos de farmacovigilancia francesa entre 2008 y 2012, identificó 164 trastornos de la retina, incluyendo: trastornos vasculares de la retina (40%), edema macular (19%), daño en el epitelio pigmentario de la retina (10%), desprendimiento de retina (10%) y coriorretinopatía (daño simultáneo que afecta a la retina y la coroides) (5%). Los pacientes tenían entre 14 y 84 años (mediana: 59 años). Estos trastornos de la retina se consideraron graves en el 82% de los casos [6].

Se notificaron secuelas en el 24% de los casos: descenso persistente de la agudeza visual, defectos del campo de visión y pérdida de visión [6].

Los principales fármacos con una asociación estadísticamente significativa con los trastornos de la retina fueron: antirreumáticos (hidroxicloroquina, cloroquina), anti-infecciosos (interferón alfa), antineoplásicos (imatinib y letrozol), raloxifeno, epoetín beta, y ranibizumab [6].

Fármacos de uso ocular

Varios fármacos de uso ocular pueden dañar la retina.

Algunos de estos fármacos se administran mediante inyección intraocular (por ejemplo, inyección intravítrea). Este método de administración puede dañar la retina, particularmente puede causar desprendimiento y desgarro de retina. En algunos casos, el mecanismo del fármaco también puede producir trastornos de la retina [5].

En el caso de los fármacos tópicos (por ejemplo, colirios), generalmente el responsable es el ingrediente activo o los excipientes [1,2].

Inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular

(VEGF). Los inhibidores VEGF, como ranibizumab o bevacizumab, se administran mediante una inyección intravítrea, principalmente para el tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad, (en el caso de bevacizumab fuera de las indicaciones autorizadas) [5]. Conllevan un riesgo de desprendimiento o desgarro de retina, oclusión de la arteria o vena retiniana, y hemorragia [1,5,9,18-20].

Corticoides: dexametasona, triamcinolona. Dexametasona se emplea como implante intravítreo para el tratamiento del edema macular. Este fármaco puede producir retinitis necrotizante, desprendimiento y desgarro de retina [21].

La administración intravítrea de triamcinolona, empleado para el tratamiento del edema macular, también puede provocar edema

macular, así como hemorragia y oclusión de la arteria retiniana [1,22].

Colirios mióticos: acetilcolina, carbacol y pilocarpina. Los colirios mióticos pueden producir desprendimiento de retina, especialmente en pacientes con otros factores de riesgo, como miopía alta o trastornos pre-existentes de la retina [1,23].

Los principales responsables son fármacos contra el glaucoma: pilocarpina, carbacol y acetilcolina [1,23].

Antibióticos: cefuroxima intraocular. Se han notificado casos de edema macular y desprendimiento de retina con productos para inyección intraocular que contienen cefuroxima [6,24].

Análogos de la prostaglandina F2-alfa para el glaucoma. Los colirios con análogos de la prostaglandina F2-alfa empleados en el tratamiento del glaucoma pueden producir edema macular [1,2]. En 2009, una revisión de farmacovigilancia realizada en Australia, analizó 25 casos de edema macular asociado a fármacos. Latanoprost estuvo implicado en 7 casos y bimatoprost en un caso [2].

Fármacos sistémicos

Muchos fármacos administrados por vía sistémica conllevan un riesgo de trastornos de la retina.

Fármacos antirreumáticos: cloroquina, hidroxicloroquina, etanercept. En reumatología, la cloroquina e hidroxicloroquina se emplean, en particular, para el tratamiento del lupus eritematoso. La cloroquina también se emplea para el tratamiento de la malaria. Estos fármacos pueden producir trastornos de la retina que pueden llegar a ser irreversibles, seguir empeorando tras la retirada del fármaco, o pueden producirse varios años después del cese del tratamiento [1,3,6,7,25,26].

En la mayoría de los casos, estos trastornos de la retina se producen con dosis altas o tratamientos prolongados. Causan principalmente cambios pigmentarios de la retina, daño macular o constricción del campo visual [1,3,6,7,25-27].

Interferón alfa. El interferón alfa pegilado o no pegilado, empleado en particular como tratamiento antiviral, puede producir hemorragia o trombosis retinal, manchas algodonosas flotantes, edema macular, defectos del campo visual, y desprendimiento de retina. No todos estos trastornos son sintomáticos, pero se ha observado una pérdida de visión [1,28-32].

Estos trastornos de la retina se desarrollan durante los tres primeros meses de tratamiento. A menudo son reversibles, incluso continuando con el tratamiento, pero se han notificado casos de descenso grave e irreversible de la agudeza visual [31,32].

Fluoroquinolonas, etambutol, vacuna antihepatitis B. Las fluoroquinolonas parecen causar desprendimiento de retina. Un estudio canadiense de casos-controles comparó 4.384 pacientes que entre 2000 y 2007 se habían sometido a una cirugía por desprendimiento de retina frente a 43.840 controles de la misma edad sin desprendimiento de retina. Entre los pacientes sometidos al tratamiento quirúrgico para el desprendimiento de

retina, el 3,3% tomaba una fluoroquinolona en el momento del diagnóstico, frente al 0,6% de los controles (razón de tasa ajustada 4,5; intervalo de confianza del 95% (IC95): 3,6-5,7). Los grupos no se diferenciaron en el uso previo de fluoroquinolonas. El mecanismo sugerido implica daños en las fibras de colágeno, que también está implicado en los trastornos de los tendones inducidos por fluoroquinolonas [1,33,34].

Se han notificado casos raros de hemorragia retinal con etambutol [1].

Ha habido casos raros de oclusión de la vena retiniana y daño del epitelio pigmentario de la retina tras la vacunación antihepatitis B [1,35].

Antiparasitarios: quinina, dapsona. La sobredosis de quinina puede causar trastornos visuales como visión anormal del color, constricción del campo visual, e incluso ceguera. Los mecanismos sugeridos son: efectos de la quinina sobre los vasos sanguíneos de la retina que resultan en isquemia; o un efecto tóxico directo sobre la retina [1].

El tiempo hasta el inicio de estos trastornos oscila desde unas horas a un día o más tras la administración del fármaco. Entre los 70 pacientes que desarrollaron trastornos visuales tras una sobredosis de quinina, 39 presentaron un periodo de ceguera total y 19 de éstos terminaron con déficits visuales permanentes. Los 31 pacientes que experimentaron visión borrosa recuperaron la agudeza visual normal [1].

Se han notificado casos raros de isquemia de la retina e infarto macular bilateral tras la sobredosis con dapsona. Se piensa que los trastornos de la retina causados por dapsona se deben a que produce una hemólisis que provoca una obstrucción vascular con los fragmentos de los hematíes [1].

Antiepilépticos. La vigabatrina produce constricción concéntrica del campo visual en aproximadamente un tercio de los pacientes, aunque no siempre son conscientes de este efecto. Algunos pacientes se quejan de visión de túnel (es decir, el campo visual se reduce a un área central estrecha, como si el paciente mirase a través de un tubo largo). También pueden presentar visión borrosa y disminución de la agudeza visual [1,17,36,37].

Estos trastornos se desarrollan entre un mes y varios años tras el inicio del tratamiento con vigabatrina. Normalmente la constricción del campo visual es irreversible pero no empeora tras la retirada de vigabatrina [1,17,36,37]. La vigabatrina parece causar atrofia de la periferia de la retina. Una hipótesis señala como mecanismo la acumulación de GABA (ácido gamma-aminobutírico) en la retina, dado que vigabatrina inhibe su metabolismo [1,3,17].

Otros antiepilépticos, incluyendo pregabalina y tiagabina, pueden provocar trastornos visuales como defectos del campo visual o trastornos de la visión del color [1,17,38].

Fenotiazinas. Se han notificado casos de retinopatía pigmentaria con ciertas fenotiazinas, incluyendo el fármaco antipsicótico clorpromazina.

Algunos casos se presentan de forma aguda, con edema retinal y

pérdida súbita de visión, mientras que otros lo desarrollan gradualmente. El riesgo parece depender de la dosis del fármaco y la duración del tratamiento [1,17].

Sildenafil. El sildenafil se emplea para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar y de la disfunción eréctil. Conlleva un riesgo de trastornos de la retina, incluyendo oclusión vascular y hemorragia. Los síntomas son visión anormal del color, percepción alterada de la luz, descenso transitorio de la agudeza visual, y visión de halos [1,15,39].

Estos trastornos generalmente se producen entre 1 y 2 horas tras la ingesta de sildenafil y son reversibles. Normalmente se resuelven en el plazo de 3 a 6 horas. Aproximadamente el 3% de los sujetos experimentan estos trastornos tras la administración de una dosis de 50 mg, frente al 11% con una dosis de 100 mg, y un 40-50% con una dosis de 200 mg [1,15,39].

Sildenafil es un potente inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5. También inhibe, en menor medida, la fosfodiesterasa tipo 6, presente en los fotorreceptores y que cumple un papel en la generación de información visual [1,15].

Otros inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 como tadalafil y vardenafil también provocan estos trastornos [1].

Ivabradina, nifedipino. El fármaco antianginoso ivabradina puede causar trastornos visuales, descritos como flashes de luz en un área limitada del campo visual. Este trastorno se desarrolla en los 2 meses posteriores al inicio del tratamiento con ivabradina. Normalmente se resuelve incluso manteniendo el tratamiento. Estudios en animales han demostrado que la ivabradina interfiere en las corrientes nerviosas de la retina [1,40,41].

Se han notificado casos de isquemia retiniana y pérdida de visión transitoria con nifedipino, un bloqueante de los canales del calcio [1].

Antiagregantes plaquetarios, ácido tranexámico. Los antiagregantes plaquetarios como el clopidogrel o la aspirina, así como los anticoagulantes, incluyendo los antagonistas de la vitamina K, exponen a los pacientes al riesgo de hemorragia, incluyendo hemorragia retiniana [13,14].

El ácido tranexámico, un antifibrinolítico, puede producir oclusión de la arteria o vena retiniana. Se han notificado casos de descenso de la agudeza visual, o incluso pérdida de visión, y afectación de la visión del color [1,42,43].

Glitazonas. Antidiabéticos orales como rosiglitazona y pioglitazona pueden provocar edema macular y descenso de la agudeza visual. En una serie de 28 casos de edema macular relacionados con rosiglitazona, la mitad de los pacientes desarrollaron edema en los primeros 6 meses de tratamiento. En algunos casos, los trastornos mejoraron o se resolvieron tras reducir la dosis o retirar la rosiglitazona [2,44,45].

Corticoides. Independientemente de su vía administración, los corticoides pueden producir trastornos en la retina mediante la acumulación de fluidos serosos entre la coroides y la retina, y el posterior desprendimiento y daño en la retina [1,46,47].

Antineoplásicos. Varios inhibidores de proteínas quinasas causan trastornos vasculares en la retina (incluyendo oclusión, edema macular, y hemorragia), desprendimiento o desgarro de retina o inflamación retiniana. La pérdida de visión es potencialmente grave e irreversible [1,6,8,48-52].

Se han atribuido trastornos de retina a varios antineoplásicos: taxanos, incluyendo paclitaxel; mitotano; y carmustina [1,52,53].

Los efectos inmunosupresores de los antineoplásicos incrementan el riesgo de infecciones oculares, en particular infección por citomegalovirus, que pueden producir trastornos en la retina [1,54].

Múltiples fármacos para la esclerosis. Natalizumab puede producir necrosis retiniana aguda e infección fulminante de la retina por el virus del herpes [4].

Un análisis conjunto de 3 ensayos clínicos con fingolimod, con un total de 2.478 pacientes con esclerosis múltiple, mostró que la incidencia de edema macular fue de 0,3% en pacientes tratados con una dosis de 0,5 mg/día y de 1,2% en pacientes tratados con 1,25 mg/día. Estos efectos adversos se desarrollaron entre 3 y 4 semanas tras el inicio del tratamiento con fingolimod. Normalmente se resolvieron tras la retirada del fármaco. Algunos efectos adversos fueron graves y requirieron cirugía [1,55].

Se han notificado casos de trastornos vasculares en la retina, incluyendo manchas algodinosas flotantes y oclusiones, con interferón beta. Estos efectos fueron reversibles tras la interrupción del fármaco [1,56].

Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos, inhibidores de la aromatasa, raloxifeno. El modulador selectivo de los receptores de estrógenos tamoxifeno, empleado en el cáncer de mama, conlleva un riesgo de trastornos en la retina: edema macular, coriorretinopatía, y deposición cristalina de tamoxifeno en la retina. En un estudio prospectivo que analizó la toxicidad ocular de tamoxifeno 20 mg/día en 63 pacientes, 4 presentaron edema macular y descenso de la agudeza visual entre 10 y 35 meses tras el inicio del tratamiento [1,6,57].

Se han notificado casos de cicatrices en la retina, agujero macular y desprendimiento de retina con toremifeno, otro antagonista estrogénico [6].

También se han notificado casos de trastornos de la retina con algunos inhibidores de la aromatasa: oclusión de la arteria o vena retiniana, edema macular, desprendimiento de retina con letrozol, y hemorragia retiniana con anastrozol [6].

Raloxifeno, un modulador selectivo de los receptores de estrógenos empleado en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas, puede provocar trastornos vasculares en la retina (trombosis, hemorragia) [1,6,58].

Miscelánea. Entre los quelantes del hierro, el tratamiento con deferiprona conlleva riesgo de degeneración del epitelio pigmentario de la retina, y la deferoxamina se ha asociado a defectos del campo visual y a cambios pigmentarios de la retina [1].

Verteporfina, un agente fotosensibilizador administrado por vía intravenosa empleado en la degeneración macular relacionada con la edad, conlleva un riesgo de edema, desprendimiento o hemorragia en la retina [59].

Se han notificado casos de trastornos de la retina de tipo principalmente vascular con anti-inflamatorios no esteroideos, el antifúngico voriconazol, epoeínas y anticonceptivos orales [1,6,11,59,60].

En la práctica

Cuando se emplee un fármaco conocido por producir trastornos de la retina, es aconsejable informar a los pacientes sobre los síntomas de alerta, como un descenso de la agudeza visual. Debería evaluarse el valor de un seguimiento oftalmológico.

Cuando un paciente se queje de síntomas visuales sugestivos de un trastorno de la retina, entre otras muchas posibles causas, debe considerarse el rol de cualquier medicamento que pueda tomar. Debería reevaluarse el beneficio derivado del fármaco, y considerarse la retirada o reducción de la dosis. Si el fármaco es responsable, estas medidas normalmente restauran la visión del paciente, al menos parcialmente.

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

Búsqueda bibliográfica y metodología

Revisión basada en datos publicados en *Prescrire* hasta el número 420 (octubre 2018) y en “Martindale The Complete Drug Reference” (versión electrónica www.medicinescomplete.com último acceso el 25 de septiembre de 2018).

Esta revisión bibliográfica se preparó siguiendo la metodología estándar de *Prescrire*, que incluye la verificación de la selección de documentos y su análisis, revisión externa, y múltiples controles de calidad.

1. “Martindale The Complete Drug Reference” The Pharmaceutical Press, Londres.
2. Prescrire Editorial Staff “Macular oedema linked to latanoprost and rosiglitazone” *Prescrire Int* 2010; 19 (107): 125.
3. Constable S and Pirmohamed M “Drugs and the retina” *Expert Opin Drug Saf* 2004; 3 (3): 249-259.
4. Prescrire Editorial Staff “Natalizumab: retinal necrosis” *Prescrire Int* 2017; 16 (182): 124.
5. Prescrire Editorial Staff “Ranibizumab and diabetic macular oedema. After laser therapy” *Prescrire Int* 2012; 21 (125): 66.
6. Bourgeois N et al. “Atteintes rétiniennes iatrogènes: étude cas/non cas dans la banque nationale de pharmacovigilance” *Thérapie* 2016; (71): 365-374.
7. ANSM “RCP-Nivaquine 100 mg” 24 de julio de 2018: 10 páginas.
8. Liu CY et al. “Ocular side effects of systemically administered chemotherapy” *UpToDate*: 62 páginas.
9. Prescrire Editorial Staff “Aflibercept and central retinal vein occlusion” *Prescrire Int* 2015; 24 (157): 40.
10. Prescrire Rédaction “Orobronze°, Phénoro°, Bronzactive° ou canthaxantine et risque oculaire” *Rev Prescrire* 1987; 7 (61): 17-18.
11. Prescrire Rédaction “Fiche E2c. Thromboses et embolies médicamenteuses” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2019.
12. Prescrire Rédaction “ocriplasmine (Jetrea°). Traction vitréo-maculaire: preuves insuffisantes” *Rev Prescrire* 2014; 34 (372): 740-741 (versión digital completa, en francés: 4 páginas).
13. ANSM “RCP-Clopidogrel Arrow” 28 de febrero de 2018 + “RCP-Actilyse, préparation pour solution injectable et perfusion” 11 de julio de 2018 + “RCP-Actosolv 600.000 UI” 31 de mayo de 2018 + “RCP-Coumadine 2 mg” 13 de abril de 2018 + “RCP-Kardégic 160 mg” 29 de agosto de 2017: 55 páginas.
14. European Commission “SPC-Xarelto” 27 de agosto de 2018 + “SPC-Pradaxa” 7 de junio de 2018: 247 páginas.
15. Prescrire Editorial Staff “Ocular adverse effects of sildenafil” *Prescrire Int* 2003; 12 (65): 98-99.
16. Prescrire Editorial Staff “Ranolazine. Stable angina: not worth the risk” *Prescrire Int* 2009; 18 (102): 148-150.
17. Prescrire Editorial Staff “Visual field constriction on vigabatrin” *Prescrire Int* 2000; 9 (45): 210-211.
18. Prescrire Editorial Staff “Pegaptanib: in macular degeneration” *Prescrire Int* 2006; 15 (84): 127-129.
19. Prescrire Rédaction “ranibizumab (Lucentis°). Dégénérescence maculaire: en 2e ligne à cause des risques” *Rev Prescrire* 2007; 27 (284): 414-417.
20. Prescrire Rédaction “bévacizumab (Avastin°) et dégénérescence maculaire liée à l’âge. Pasassez de données de fort niveau de preuves” *Rev Prescrire* 2011; 31 (331): 335-340.
21. European Commission “SPC-Ozurdex” 15 de noviembre de 2017: 16 páginas.
22. Prescrire Rédaction “Kenacort retard° intraoculaire: endophtalmies” *Rev Prescrire* 2008; 28 (293): 195.
23. ANSM “RCP-Miostat” 10 de febrero de 2015: 5 páginas.
24. ANSM “RCP-Cefuroxime Mylan, 750 mg poudre pour solution injectable (IV) et suspension injectable (IM)” 17 de abril de 2018: 11 páginas.
25. Prescrire Rédaction “Hydroxychloroquine” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2019.
26. Prescrire Rédaction “Chloroquine” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2019.
27. Prescrire Rédaction “Les traitements de la polyarthrite rhumatoïde. Des inconnues à long terme” *Rev Prescrire* 2000; 20 (211): 759-768.
28. Prescrire Editorial Staff “Alfa interferon: retinal detachment” *Prescrire Int* 2014; 23 (154): 268.
29. Prescrire Rédaction “Effets indésirables oculaires des interférons alfa” *Rev Prescrire* 2001; 21 (222): 756.
30. European Commission “SPC-IntronA” 28 de septiembre de 2017: 161 páginas.
31. Prescrire Editorial Staff “Interferon alfa, peginterferon alfa and retinopathy” *Prescrire Int* 2006; 15 (82): 61-62.
32. Prescrire Rédaction “Interféron alfa (pégylé ou non)” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2019.
33. Prescrire Rédaction “Fluoroquinolones: décollements de rétine?” *Rev Prescrire* 2012; 32 (350): 917.
34. Prescrire Editorial Staff “Fluoroquinolones: retinal detachment?” *Prescrire Int* 2016; 25 (173): 184.
35. Prescrire Editorial Staff “Don’t exaggerate the systemic adverse effects of hepatitis B vaccination: the vaccine benefits people at risk” *Prescrire Int* 2000; 9 (46): 59-63.
36. Prescrire Editorial Staff “Vigabatrin and visual field disorders” *Prescrire Int* 2002; 11 (62): 182.
37. Prescrire Rédaction “Vigabatrine: rappel sur le risque oculaire” *Rev Prescrire* 2002; 22 (233): 743-744.
38. Prescrire Rédaction “Prégabaline et autres antiépileptiques gabaérgiques: troubles visuels” *Rev Prescrire* 2017; 37 (407): 668.
39. Prescrire Rédaction “Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5: sildénafil, etc.” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2019.
40. Prescrire Editorial Staff “Ivabradine. Best avoided in stable angina” *Prescrire Int* 2007; 16 (88): 53-56.
41. Prescrire Rédaction “Ivabradine” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2019.
42. Prescrire Editorial Staff “Tranexamic acid and thrombosis” *Prescrire Int* 2013; 22 (140): 182-183.
43. Prescrire Rédaction “Acide tranexamique: occlusion de l’artère centrale de la rétine” *Rev Prescrire* 2018; 38 (418): 585.
44. Prescrire Editorial Staff “Glitazones and macular oedema” *Prescrire Int* 2006; 15 (84): 139.
45. Prescrire Rédaction “Glitazones” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2019.
46. Prescrire Rédaction “Budésónide et autres corticoïdes inhalés:

- troubles oculaires” *Rev Prescrire* 2017; 37 (408): 749.
47. ANSM “RCP-Nasacort” 14 de marzo de 2018: 6 páginas.
 48. Prescrire Editorial Staff “Vemurafenib with longer follow-up. Metastatic melanoma: a few extra months of life, but many adverse effects” *Prescrire Int* 2015; 24 (159): 89-90.
 49. Prescrire Editorial Staff “Pazopanib: retinal detachment” *Prescrire Int* 2015; 24 (156): 20.
 50. Prescrire Editorial Staff “Trametinib. Metastatic orinoperable BRAF V600-positive melanoma” *Prescrire Int* 2016; 25 (177): 285-288.
 51. “Ponatinib. Philadelphia chromosome-positive leukaemia” *Prescrire* 2015; 24 (161): 149.
 52. ANSM “RCP-Imatinib BGR100 mg” 27 de junio de 2018 + “RCP-Docetaxel Arrow 20 mg/ml” 19 de febrero de 2018: 68 páginas.
 53. Prescrire Rédaction “Paclitaxel lié à l’albumine: trop d’effets indésirables” *Rev Prescrire* 2013; 33 (360): 744.
 54. Prescrire Rédaction “La rétinite parcy to mégalovirus” *Rev Prescrire* 2001; 21 (216): 262.
 55. Prescrire Editorial Staff “Fingolimod. Just another immunosuppressant for multiple sclerosis” *Prescrire Int* 2011; 20 (118): 173-177.
 56. European Commission “SPC-Rebif” 13 de julio de 2018: 111 páginas.
 57. Prescrire Rédaction “Antiestrogènes: tamoxifène, etc.” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2019.
 58. ANSM “RCP-Raloxifène Zentiva” 2 de julio de 2018: 10 páginas.
 59. European Commission “SPC-Visudyne” 6 + “SPC-Yellox” 26 de julio de 2017 + “SPC-Vfend” 18 de febrero de 2018: 124 páginas.
 60. ANSM “RCP-Celecoxib EG 100 mg” 4 de junio de 2018 + “RCP-Chronoindocid” 18 de junio de 2018: 22 páginas.

Colelitiasis inducida por fármacos

Revue Prescrire 2019; 38 (418): 586-589

Traducido por Salud y Fármacos

Resumen

- Los factores de riesgo para el desarrollo de coleditiasis incluyen: factores genéticos, la edad, sexo femenino, pérdida rápida de peso, dietas hipercalóricas, obesidad, cirrosis y trastornos hemolíticos. A veces puede estar causada por fármacos.
- Muchas veces resulta difícil establecer una relación entre un fármaco y la coleditiasis. Los mecanismos implicados son varios, a veces combinados, y a menudo inciertos. Algunos fármacos, o sus metabolitos, precipitan en la vesícula biliar y se convierten en un componente de los cálculos biliares. Otros fármacos alteran la composición de la bilis o producen un descenso de la contractibilidad de la vesícula biliar.
- Los principales fármacos conocidos por causar coleditiasis son: los anti-infecciosos, incluyendo ceftriaxona y voriconazol; los análogos de la somatostatina; los estrógenos; los fibratos y la ezetimiba; y el dipiridamol.
- Si se identifica una coleditiasis inducida por un fármaco, debería reevaluarse el balance riesgo-beneficio del fármaco para ese paciente. Si es aceptable, en ocasiones la retirada del fármaco logra la desaparición de los cálculos biliares, y por tanto evita complicaciones graves.

La coleditiasis se refiere a la presencia de piedras o cálculos en la vesícula biliar. Es un trastorno frecuente, particularmente en mujeres y en personas mayores de 40 años, y normalmente es asintomática. Cuando es sintomática, la manifestación más frecuente es el cólico biliar. Pueden surgir complicaciones, incluyendo colecistitis, colangitis o pancreatitis agudas, a veces con consecuencias graves [1-3].

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de cálculos biliares son factores genéticos, pérdida rápida de peso, dietas hipercalóricas, obesidad, cirrosis y trastornos hemolíticos. A veces puede estar causada por fármacos.

¿Cuáles son los principales fármacos implicados? ¿Cuáles son los mecanismos que exponen a los pacientes al riesgo de

coleditiasis? Este artículo proporciona algunas respuestas procedentes de nuestra búsqueda bibliográfica.

Muchas veces resulta difícil establecer una relación entre un fármaco y la coleditiasis

Como con todos los tipos de coleditiasis, la coleditiasis inducida por fármacos a menudo es asintomática. En ocasiones se producen cólicos biliares, y en raras ocasiones, cursan con complicaciones, incluyendo colecistitis, colangitis o pancreatitis agudas [4-9].

Muchas veces resulta difícil establecer una relación entre un fármaco y la coleditiasis debido a la alta prevalencia de este trastorno en la población general, la ausencia frecuente de síntomas y el lapso de tiempo entre el inicio de la administración del fármaco y la aparición de los síntomas o complicaciones, que en ocasiones puede ser prolongado [1,4,5,9]. A veces la retirada del fármaco ocasiona la desaparición de los cálculos biliares [5].

Alteración de la composición de la bilis o de la contractibilidad de la vesícula biliar

Los fármacos pueden exponer a los pacientes a riesgo de coleditiasis mediante varios mecanismos que pueden actuar de forma combinada. Algunos fármacos, o sus metabolitos, precipitan en la vesícula biliar y se convierten en un componente de los cálculos biliares [4,5,9-12]. Algunos fármacos alteran la composición de la bilis aumentando la secreción de colesterol, reduciendo la concentración de las sales biliares o incrementando la concentración de bilirrubina (relacionado con efectos hemolíticos) [5,13,14]. Otros fármacos conllevan un riesgo de formación de cálculos biliares al reducir la contractibilidad de la vesícula biliar [5,13]. En muchos casos se desconocen los mecanismos implicados en la coleditiasis inducida por fármacos [5-7].

Anti-infecciosos: ceftriaxona, voriconazol, rilpivirina, atazanavir. La ceftriaxona es una cefalosporina inyectable de tercera generación con una semi-vida larga y que se excreta parcialmente a través de la bilis. Precipita en la bilis y forma cálculos biliares que desaparecen tras su retirada. Estos cálculos biliares suelen ser asintomáticos en la mayoría de los casos. Pueden identificarse signos clínicos y ecográficos unos días

después del comienzo de la administración del fármaco [4,5,9,15].

El voriconazol es un antifúngico tipo azol. Causa colelitiasis que puede llegar a complicarse con una colecistitis [6,16].

La rilpivirina es un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleósidos. En los ensayos clínicos, la colelitiasis, el cólico biliar y la colecistitis fueron más frecuentes en los tratados con rilpivirina que en los que recibieron efavirenz, otro inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleósidos [8].

Atazanavir, un inhibidor de la proteasa para el tratamiento del VIH causa cálculos biliares y renales [5,17,18]. El análisis espectrofotométrico de algunos cálculos (renales) mostró cristales de atazanavir [11].

Análogos de la somatostatina. Los análogos de la somatostatina favorecen la formación de cálculos biliares, principalmente en la vesícula biliar [5,19], al disminuir su contractibilidad [5].

Durante un ensayo clínico en el que se compararon dos dosis de pasireotida en 162 pacientes, se notificaron cálculos biliares en aproximadamente el 30% de los mismos, sin diferencias entre las dosis [20].

Estrógenos y progestágenos. Los estrógenos favorecen la formación de cálculos biliares en mujeres menopáusicas tratadas con terapia de sustitución hormonal [5,13,21].

Los anticonceptivos orales están implicados, principalmente, cuando la dosis diaria de estrógenos es mayor a 50 microgramos [5,14].

Los estrógenos conllevan un riesgo de colelitiasis al aumentar la secreción de colesterol en la bilis [13,14].

El dietilestilbestrol, un estrógeno no esteroideo empleado en el tratamiento paliativo del cáncer de próstata, también conlleva un riesgo de colelitiasis [22].

En un estudio de cohortes con 16.000 mujeres y un periodo de seguimiento de 5 años, se observó un aumento moderado de los trastornos de la vesícula biliar entre las que tenían implantes que contenían levonorgestrel en comparación con las que usaban dispositivos intrauterinos sin progestágenos u optaban por la esterilización [5].

Se han notificado casos de colelitiasis asociados a la administración intramuscular prolongada de medroxiprogesterona para la prevención de la hipersexualidad en hombres. La medroxiprogesterona parece disminuir la contractibilidad de la vesícula biliar y aumentar la concentración de colesterol en la bilis [5,10,13].

Fibratos, ezetimiba. Se han notificado casos de cálculos biliares con fibratos. Estos incrementan la secreción de colesterol en la bilis [5,9,13,14,23].

Ezetimiba, un antihipercolesterolemico, inhibe la absorción intestinal de colesterol y conlleva un riesgo de formación de cálculos biliares, colecistitis y pancreatitis [23-25].

Dipiridamol. Dipiridamol, un antiagregante plaquetario, causa colelitiasis, que en ocasiones se acompaña de colangitis. Se ha hallado en cálculos biliares [5,9,10,26]. La continuación del tratamiento, incluso a dosis inferiores, conlleva un riesgo de recurrencia de las complicaciones [9].

Y también...

Se han notificado casos de formación de cálculos biliares con otros fármacos, incluyendo: agomelatina, un antidepresivo; deferasirox, un quelante del hierro; febuxostat, un hipouricémico; análogos del GLP-1 (péptido 1 similar al glucagón) como la liraglutida, empleada en la obesidad o la diabetes (particularmente mediante la pérdida de sobrepeso); y la teduglutida, un análogo GLP-2 empleado en pacientes con síndrome del intestino corto [5,27-32].

Se ha sugerido una relación entre la ciclosporina y un aumento del riesgo de colelitiasis durante el primer año tras un trasplante de corazón, aunque existen dudas dada la presencia de otros factores de riesgo en este tipo de pacientes [10,13].

En la práctica

Antes de prescribir un fármaco conocido por exponer a los pacientes al riesgo de colelitiasis, debe valorarse la presencia de otros factores de riesgo para la formación de cálculos biliares, para evitar la multiplicación de los riesgos.

Cuando un paciente presenta un cólico biliar relacionado con una colelitiasis, debería considerarse si puede ser de origen farmacológico, entre otras posibles causas. A continuación, debe reevaluarse el valor del fármaco implicado y considerar su retirada, ya que en ocasiones supone la desaparición de los cálculos biliares, evitando así las complicaciones y su tratamiento [4].

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

Búsqueda bibliográfica y metodología

Revisión basada en datos publicados: en *Prescrire* hasta mayo de 2018; en "Martindale: The Complete Drug Reference" (versión electrónica, www.medicinescomplete.com) último acceso 30 de abril de 2018; en "UpToDate" (versión electrónica, www.uptodate.com) último acceso 30 de abril de 2018.

Esta revisión se preparó siguiendo la metodología estándar de *Prescrire*, incluyendo en particular: verificación de la selección de documentos y su análisis, revisión externa y múltiples controles de calidad.

1. "Traitement de la lithiase vésiculaire" *Rev Prescrire* 1995; 15 (149): 209-211.
2. Zakko SF et al. "Uncomplicated gallstone disease in adults" *UpToDate*: 16 páginas.
3. "Lithiases vésiculaires: individualiser le traitement" *Rev Prescrire* 1992; 12 (116): 145-148.
4. "Précipitations biliaires induites par la ceftriaxone (Rocéphine®). Un effet indésirable qui peut induire en erreur" *Rev Prescrire* 1991; 11 (111): 479.
5. "Martindale The Complete Drug Reference" The Pharmaceutical Press, Londres.

6. "Voriconazole: lithiase biliaire et cholécystite" *Rev Prescrire* 2005; 25 (265): 668.
7. "Liraglutide and obesity. Still no satisfactory weight loss drug" *Prescrire Int* 2016; 25 (167):5-8.
8. "Rilpivirine. First-line treatment of HIV infection: efavirenz is better documented" *Prescrire Int* 2012; 21 (132):262-265.
9. "Gallstones containing dipyridamole" *Prescrire Int* 1999; 8 (39): 20.
10. Larrey D and Michel H "Pathologie biliaire due aux médicaments" *Gastroenterol Clin Biol* 1993, 17: H59-H65.
11. "Atazanavir et lithiases urinaires" *Rev Prescrire* 2009; 29(313):833.
12. "Aripiprazole: just another neuroleptic" *Prescrire Int* 2005; 14 (79): 163-167.
13. "Lithiase biliaire, cholécystite acalculéuse, cholécystite à éosinophiles, lithiase biliaire médicamenteuse". En: Godeau P et al. "Traité de médecine" 4^a ed., Flammarion, Paris 2004: 1313-1319.
14. Bennett JC et al. "Maladies responsables d'une cholestase". En: "Cecil. Traité de Médecine Interne" 1^a ed., Flammarion, Paris 1997: 810-816.
15. "Ceftriaxone et calcium: interactions mortelles chez des nouveaunés" *Rev Prescrire* 2007; 27 (282): 273.
16. European Commission "SPC-Vfend" 19 de febrero de 2018: 100 páginas.
17. "Atazanavir. First-line treatment: fewer gastrointestinal disorders but more cases of jaundice and a risk of torsades de pointes" *Prescrire Int* 2009; 18 (101): 104.
18. "11-1. Patients infectés par le HIV" *Rev Prescrire* 2018; 38 (416 suppl. Interactions médicamenteuses).
19. "Pasireotide in acromegaly. After treatment failure: better than pegvisomant" *Prescrire Int* 2016; 25 (168): 38-39.
20. "Pasireotide. For lack of a better option" *Prescrire Int* 2013; 22 (143):257-259.
21. "8-2. Patientes ménopausées" *Rev Prescrire* 2018; 38 (416 suppl. Interactions médicamenteuses).
22. "1-5. Patients ayant un cancer de la prostate" *Rev Prescrire* 2018; 38 (416 suppl. Interactions médicamenteuses).
23. "2-6. Patients ayant une hyperlipidémie" *Rev Prescrire* 2018; 38 (416 suppl. Interactions médicamenteuses).
24. "Ézétimibe: le profil d'effets indésirables précise" *Rev Prescrire* 2005; 25 (261): 350.
25. "Ezetimibe. The French authorities gradually confirm the lack of benefit" *Prescrire Int* 2010; 29 (107): 115.
26. "Bile stones containing dipyridamole" *Prescrire Int* 1994; 3 (9): 14.
27. "Agomelatine: a review of adverse effects" *Prescrire Int* 2013; 22 (136): 70-71.
28. European Commission "SPC-Exjade" 19 de abril de 2018: 64 páginas.
29. European Commission "SPC-Adenuric" 5 de marzo de 2018: 33 páginas.
30. "13-1. Patients obèses" *Rev Prescrire* 2018; 38 (416 suppl. Interactions médicamenteuses).
31. "Incrétino mimétiques agonistes GLP-1: exénatide, liraglutide, etc." *Rev Prescrire* 2018; 38 (416 suppl. Interactions médicamenteuses).
32. "Teduglutide. For patients requiring permanent parenteral nutrition for short bowel syndrome" *Prescrire Int* 2016; 25 (168): 34-35.

Prevenção de la osteonecrosis de mandíbula relacionada con la medicación

(Preventing medication-related osteonecrosis of the jaw)

Lara Zebic, Vinod Patel

BMJ 2019; 365: 11733 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.11733>

<https://www.bmj.com/content/365/bmj.11733>

Traducido por Salud y Fármacos

Lo que necesita saber

- La osteonecrosis de mandíbula es un efecto adverso raro pero grave asociado con las terapias antitumorales y antiangiogénicas utilizadas en el cáncer y la osteoporosis
- Los pacientes con cáncer que reciben infusión intravenosa de estas terapias o que usan una combinación de terapias tienen un mayor riesgo
- Menos de 1 de cada 1000 individuos que toman bisfosfonatos orales para la osteoporosis desarrollarán osteonecrosis de la mandíbula

- Informe a los pacientes sobre los riesgos antes de comenzar el tratamiento y ofrezca una derivación a servicios dentales para la detección y el tratamiento de recuperación
- Solicite a los pacientes que reciben tratamiento que informen sobre cualquier dolor en la mandíbula o de la exposición del hueso y remitan de inmediato los casos sospechosos a los servicios maxilofaciales dentales u orales.

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

Seguridad de medicamentos: señales y alertas generadas en 2017-2018

INFAC, 2019; 27 (1)

https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2019/es_def/adjuntos/INFAC_27_1_seguridad.pdf

Nuestro boletín publica bianualmente un número monográfico sobre las alertas y señales de seguridad de medicamentos, conscientes de la importancia de la farmacovigilancia, ya que el perfil de seguridad de los nuevos medicamentos en el momento de su comercialización no es bien conocido.

Los ensayos previos a la autorización de nuevos fármacos no se diseñan para detectar efectos adversos y, además, tanto la población en la que se indican los nuevos medicamentos como las condiciones de uso en la práctica clínica habitual difieren bastante de las de los ensayos clínicos.

De hecho, como nos recuerda el Butletí Groc, "Un fármaco de comercialización reciente es una hipótesis. Tener prisa por prescribirlo puede perjudicar la salud" [1]. Por otra parte, en los últimos meses nos han sorprendido varias alertas sobre fármacos ampliamente utilizados durante décadas y con un perfil beneficio-riesgo bastante bien conocido (hidroclorotiazida, metamizol).

Estas notificaciones son las primeras de un nuevo tiempo, en el que la expansión de las bases de datos, que permiten analizar

grandes volúmenes de información, va a favorecer la generación de señales y alertas sobre un elevado número de medicamentos [2]. Ante esta avalancha de información sobre la seguridad de medicamentos nuevos y antiguos, es clave recordar que los efectos adversos graves de los medicamentos son un problema cada día más frecuente debido a la creciente polimedición y a la inadecuación de los tratamientos, entre otras causas.

Hasta en un 30-50% de los casos, el medicamento que provoca un efecto adverso no estaba indicado, no era necesario o había sido prescrito a dosis inadecuadas o sin tener en cuenta posibles interacciones graves. Por tanto, una prescripción de fármacos más prudente, podría prevenir una parte muy importante de la yatrogenia [1]. Tras esta llamada a la prudencia en la prescripción, en este boletín queremos destacar algunas señales y alertas relacionadas con la seguridad de los medicamentos que se han generado a lo largo de los años 2017 y 2018.

Índice

- Fármacos ampliamente utilizados durante décadas, ¿riesgos no bien definidos?
 - Metamizol y riesgo de agranulocitosis
 - Hidroclorotiazida y cáncer de piel
 - Quinolonas y fluoroquinolonas: nuevas restricciones de uso
- Procesos de fabricación e impurezas: sartanes y nitrosaminas
- Fármacos preventivos y balance beneficio/riesgo incierto.
 - Denosumab (Prolia®, ▼ Xgeva®): osteonecrosis del conducto auditivo externo, fracturas postratamiento (efecto rebote) y riesgo de nuevas neoplasias malignas primarias

- Fármacos para el dolor: en algunos casos más problemas que soluciones
 - Fentanilo de liberación inmediata: riesgo de hiperalgesia, abuso y dependencia
 - Gabapentina: depresión respiratoria sin uso concomitante de opioides. Riesgo de uso indebido
- Antidiabéticos con nuevas dianas terapéuticas
 - Inhibidores de SGLT2: riesgo de gangrena de Fournier y pancreatitis
 - Antidiabéticos y riesgo de cáncer de vías biliares
- Otras comunicaciones de seguridad:
 - Epoetinas humanas: advertencia sobre reacciones adversas cutáneas graves
 - Trastuzumab: recomendaciones de monitorización cardíaca
 - Azitromicina: aumento de la tasa de recaídas de neoplasias hematológicas y mortalidad en pacientes con trasplante de células madre hematopoyéticas
 - Finasterida: notificaciones de depresión y pensamientos suicidas
 - Febuxostat: aumento del riesgo de muerte cardiovascular

Bibliografía:

1. Farmacovigilancia en Europa: ¿protege realmente a los pacientes? Butlletí Groc 2017; 30 (2): 9-14. (Accedido el 16/1/2019).
2. Farmacovigilancia, ¿quo vadis? Boletín Farmacovigilancia Euskadi 2018;45. (Accedido el 16/1/2019).

Puede leer el documento completo en el enlace que aparece en el encabezado. En caso de que no funcione haga una búsqueda en el internet con el título del artículo.

Excipientes: ¿sustancias inertes?

INFAC, 2019; 27 (3)

https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2019/es_def/adjuntos/INFAC_Vol_27_3_Excipientes.pdf

Los excipientes farmacéuticos son «todo componente de un medicamento distinto del principio activo». Son sustancias esenciales para la fabricación de medicamentos, ya que ayudan a mantener la forma física, la calidad, la estabilidad, la conservación y la biodisponibilidad, así como la aceptabilidad del paciente, entre otros.

Según su papel en el medicamento acabado, los excipientes se clasifican en solventes, lubricantes, desintegrantes, colorantes, aromatizantes, edulcorantes, etc.

En general, los excipientes se consideran sustancias «inertes», sin acción terapéutica; sin embargo, algunos tienen una acción y efecto reconocido en determinadas circunstancias y pueden provocar efectos no deseados, especialmente en pacientes con determinadas alergias o intolerancias. Por este motivo, la normativa vigente establece cuáles son los excipientes de declaración obligatoria y la información que debe incluirse en el etiquetado, prospecto y ficha técnica del medicamento.

La definición de excipiente no tiene en cuenta los residuos de sustancias originadas durante el proceso de fabricación, impurezas, disolventes residuales y productos de degradación, lo que en algunas situaciones dificulta conocer con precisión el origen de los productos y podría requerir solicitar información al

fabricante o buscar una alternativa terapéutica. Ejemplos conocidos son las trazas de proteínas del huevo y de aminoglucósidos que pueden quedar como residuo en el proceso de fabricación de las vacunas o la aparición de nitrosaminas en el proceso de fabricación de los ARA II («sartanes») y que ha supuesto la retirada del mercado de muchos lotes de estos medicamentos^{4,6}. El objetivo de este boletín es describir los principales problemas que los excipientes pueden generar en los pacientes, así como proporcionar información sobre el contenido de los mismos en los medicamentos.

Ideas Clave:

- Cuando se presenta un evento adverso a un medicamento, se debe pensar no sólo en el principio activo, sino también en el excipiente.
- La mayoría de los pacientes con intolerancia a la lactosa pueden tolerar las cantidades habituales de lactosa que contienen los medicamentos.
- Es muy poco probable que el almidón utilizado en la fabricación de medicamentos cause problemas en la enfermedad celíaca.
- La alergia al huevo con manifestaciones clínicas leves no contraindica la vacunación antigripal.

Índice

Legislación

Reacciones adversas a excipientes

Problemas más frecuentes con excipientes

- Lactosa en pacientes intolerantes y en alérgicos a la proteína de la leche de vaca
- Otros hidratos de carbono
- Gluten del almidón en pacientes con enfermedad celíaca
- Sodio en pacientes con enfermedad cardíaca y renal

• Vacunas y alergia a las proteínas del huevo

• Otros excipientes en vacunas

Dónde encontrar información sobre excipientes

Ideas clave

Puede leer el documento completo en el enlace que aparece en el encabezado, y en caso de que no funcione, puede hacer una búsqueda utilizando el título. Excipientes: ¿sustancias inertes? *INFAC*, 2019; 27 (3)

Asociación entre el uso de la terapia de privación de andrógenos y el diagnóstico de demencia en hombres con cáncer de próstata (*Association between androgen deprivation therapy use and diagnosis of dementia in men with prostate cancer*)

Jayadevappa R; Chhatre S et al.

JAMA Netw Open. 2019;2(7):e196562. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.6562<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2737101>

Traducido por Salud y Fármacos

Pregunta. La exposición a la terapia de privación de andrógenos ¿se asocia con la demencia en pacientes ancianos con cáncer de próstata?

Conclusiones. En este estudio de cohortes con 154.089 hombres ancianos con cáncer de próstata y un período de seguimiento de al menos 10 años, la exposición a la terapia de privación de andrógenos se asoció con un diagnóstico posterior de enfermedad de Alzheimer o demencia.

Significado. Los médicos deben sopesar cuidadosamente los riesgos y los beneficios a largo plazo de la exposición a la terapia de privación de andrógenos en pacientes con una esperanza de vida prolongada, y estratificar a los pacientes según el riesgo de demencia antes de iniciar la terapia de privación de andrógenos.

Resumen

Importancia: La asociación entre la exposición a la terapia de privación de andrógenos (ADT) y la demencia es incierta.

Objetivo: Analizar la asociación entre la exposición a ADT y el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer o demencia entre hombres de edad avanzada con cáncer de próstata.

Diseño, contexto y participantes: Este estudio retrospectivo de cohorte utilizó la base de datos de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales del Instituto Nacional del Cáncer que está vinculada a Medicare. Participaron 154.089 hombres ancianos diagnosticados con cáncer de próstata entre 1996 y 2003. Los análisis se realizaron entre el 1 de noviembre de 2018 y el 31 de diciembre de 2018.

Exposición: Terapia de privación de andrógenos.

Principales resultados y medidas: Se identificaron pacientes que recibieron ADT durante los 2 años posteriores al diagnóstico de cáncer de próstata. Para determinar si hubo una asociación entre la exposición a ADT y el diagnóstico de enfermedad de

Alzheimer o demencia durante el período de seguimiento se utilizó el análisis de supervivencia. Para minimizar el sesgo de selección medido y no medido, se utilizó el puntaje de propensión y enfoques que utilizan variables instrumentales. También se analizó la asociación por dosis de ADT.

Resultados: De los 295.733 hombres diagnosticados con cáncer de próstata entre 1996 y 2003, 154.089 cumplieron con los criterios de inclusión en el estudio. De estos, 62.330 con una edad promedio de 76 años (edad promedio [DE -desviación estándar] 76,0 [6,0] años) recibieron ADT durante los 2 años posteriores al diagnóstico de cáncer de próstata, y 91.759 con edad promedio de 74,3 (DE, [6,0] años) no recibieron ADT. El seguimiento medio fue de 8,3 (DE 4,7) años. La exposición a ADT, en comparación con la ausencia de ADT, se asoció con un diagnóstico de enfermedad de Alzheimer (13,1% vs 9,4%; diferencia, 3,7%; IC 95%, 3,3% -3,9%; $P < .001$; cociente de riesgos [HR], 1,14; IC 95%, 1,10-1,18) y demencia (21,6% vs 15,8%; diferencia, 5,8%; IC 95%, 5,4% -6,2%; $P < .001$; HR, 1,20; IC 95%, 1,17- 1,24). Por cada 1 a 4 dosis de ADT, el cociente de riesgos fue 1,19 (IC del 95%, 1,15-1,24) para la enfermedad de Alzheimer y 1,19 (IC del 95%, 1,15-1,23) para la demencia. Para entre 5 y 8 dosis de ADT, el cociente de riesgos fue 1,28 (IC 95%, 1,22-1,35) para la enfermedad de Alzheimer y 1,24 (IC 95%, 1,19-1,29) para la demencia. Para más de 8 dosis de ADT, el cociente de riesgos fue de 1,24 (IC 95%, 1,16-1,34) para la enfermedad de Alzheimer y 1,21 (IC 95%, 1,15-1,28) para la demencia. El número necesario para dañar fue 18 pacientes (IC 95%, 17-19 pacientes) y 10 pacientes (IC 95%, 9,5-11 pacientes) para la enfermedad de Alzheimer y la demencia, respectivamente.

Conclusiones y relevancia. Entre los pacientes de edad avanzada con cáncer de próstata, durante un período de seguimiento de al menos 10 años, la exposición a ADT se asoció con un diagnóstico posterior de enfermedad de Alzheimer o demencia.

Los efectos secundarios más peligrosos de un medicamento a menudo se descubren cuando ya está en el mercado

(A drug's most dangerous side effects often aren't discovered until it's on the market)

John Fauber

Milwaukee Journal Sentinel 18 de julio de 2019

<https://www.jsonline.com/story/news/investigations/2019/07/18/arthritis-psoriasis-medications-drugs-deemed-safe-get-fda-warning/1747241001/>

Traducido por Salud y Fármacos

En EE UU, todas las noches, una gran cantidad de comerciales de televisión muestran los beneficios de los medicamentos para tratar las enfermedades autoinmunes, como la psoriasis y la artritis reumatoide, y agregan un recordatorio sobre los riesgos que conllevan.

Tom Leith conoce sus posibles peligros mejor que la mayoría.

Durante los últimos 20 años, ha tomado tres medicamentos para su artritis reumatoide: Enbrel (etanercept), Orencia (abatacept) y Rituxan (rituximab).

Durante ese tiempo ha tenido al menos dos problemas médicos graves: una meningitis viral potencialmente mortal en 2017 y, poco tiempo después, una sospecha de tumor canceroso en su pulmón. Los médicos dicen que ambos podrían estar relacionados con los medicamentos, pero no hay forma de saberlo con certeza.

Estos medicamentos se conocen como medicamentos biológicos o simplemente biológicos. Estos productos, confeccionados a partir de organismos vivos, como las células animales, en lugar de productos químicos, han inundado el mercado en las dos últimas décadas, trayendo consigo promesas y engaños.

Estos medicamentos, al reducir la actividad del sistema inmunitario hiperactivo, pueden provocar una mejora sustancial, incluso la remisión. Pero al hacerlo, dejan a los pacientes más susceptibles a infecciones, a veces mortales, y a otros efectos secundarios graves.

En muchos casos, los problemas surgen después de que la FDA haya determinado que los medicamentos son seguros y efectivos, y haya autorizado su comercialización.

Según un análisis de Milwaukee Journal Sentinel, desde el año 2000, la FDA o los fabricantes de medicamentos han emitido advertencias, actualizaciones de seguridad o detectado señales potenciales de riesgo grave con el consumo de estos medicamentos al menos 25 veces.

De los 21 medicamentos biológicos que ha aprobado la FDA, 13 - 62% - han recibido la advertencia más estricta de la agencia, conocida como la "caja negra". En la mayoría de los casos, las advertencias se agregaron al identificarse nuevos problemas tras su comercialización.

Este porcentaje es superior al porcentaje de advertencias que detectó un estudio de medicamentos nuevos en 2017. El estudio, publicado en JAMA, encontró que de 222 medicamentos que salieron al mercado entre 2001 y 2010, el 27% había recibido una advertencia de recuadro negro.

El riesgo individual por consumir medicamentos biológicos es bajo, pero abarca una gama creciente de problemas graves, incluyendo infecciones fúngicas invasivas; tuberculosis; infecciones bacterianas por listeria y legionela; septicemia; una infección viral del cerebro a menudo fatal; cáncer; insuficiencia cardíaca e insuficiencia hepática.

Además, en casos raros, los medicamentos pueden dejar a algunos pacientes que los usan para tratar enfermedades autoinmunes susceptibles a contraer otras enfermedades autoinmunes.

"Usted debe sopesar los riesgos, porque lo que está buscando en calidad de vida", dijo Leith, de 64 años.

Cuando le diagnosticaron artritis reumatoide en 1983, los médicos le dijeron que en cinco años estaría en una silla de ruedas. Treinta y seis años después, todavía está caminando.

"No cambiaría nada", dijo.

En un análisis anterior de los datos de la FDA, Journal Sentinel encontró informes que vinculaban los medicamentos biológicos con más de 500,000 efectos secundarios graves desde 2004, incluyendo más de 34.000 muertes (<https://www.jsonline.com/story/news/investigations/2019/05/30/arthritis-psoriasis-drogas-aspecto-más-oscuero-34-000-informes-muertes/1206103001/>).

El análisis se centró en los 19 medicamentos que todavía están en el mercado. Se limitó a los medicamentos biológicos que se usan para tratar afecciones de la piel, articulaciones y el sistema gastrointestinal. Es decir, condiciones causadas por defectos en el funcionamiento del sistema inmunitario.

Si bien la base de datos de la FDA tiene limitaciones, incluyendo la falta de verificación de los informes y la posibilidad de que puedan haberse utilizado otros medicamentos, es la base de datos más grande y disponible públicamente, de las reacciones adversas asociadas con los medicamentos de venta con receta.

En todo caso, dicen los expertos, no incluye todos los incidentes potencialmente peligrosos.

"Estamos aprendiendo mucho que no sabíamos en el momento de la aprobación", dijo Joseph Ross, profesor asociado de la Facultad de Medicina de Yale, que ha estudiado la seguridad de los medicamentos. "Nos lleva a cuestionar si deberíamos regularlos de manera diferente".

Beneficio versus riesgo

Considere el caso de Raptiva (Efalizumab). En 2003, Genentech, el fabricante de medicamentos, presentó un informe

optimista sobre Raptiva a la FDA, porque quería obtener el permiso de comercialización como tratamiento para la psoriasis.

La compañía dijo que, en base a los resultados de los ensayos clínicos, hubo pocos efectos secundarios graves y ninguna evidencia de aumento de infecciones.

"Los beneficios que han experimentado la mayoría de los sujetos tratados con Raptiva superan cualquier riesgo potencial e infrecuente", dijo Genentech en su informe. "Raptiva ofrece una alternativa nueva, segura y eficaz a los pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave".

La FDA dio su aprobación.

Entonces empezaron a aparecer los problemas.

Después de remitir los informes de los pacientes que experimentaron problemas a la FDA y de que los ensayos adicionales revelaran nuevos efectos secundarios, se emitieron advertencias sobre el riesgo de que Raptiva ocasionara: un trastorno de los glóbulos rojos potencialmente grave; susceptibilidad a una bacteria carnívora; neumonía; meningitis viral; e infecciones fúngicas invasivas.

En 2008, la FDA emitió una advertencia de "recuadro negro" por la asociación de Raptiva con infecciones potencialmente mortales (<https://wayback.archive-it.org/7993/20170113073345/http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2008/ucm116969.htm>), incluyendo una infección cerebral viral rara, pero a menudo mortal, conocida como leucoencefalopatía multifocal progresiva o LMP.

Un año después, la FDA y la compañía anunciaron que Raptiva estaba siendo retirada del mercado porque se había asociado a infecciones cerebrales PML en cuatro usuarios, incluyendo tres muertes (<https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/fda-statement-voluntary-withdrawal-raptiva-us-market>).

El análisis de los datos de la FDA que realizó Journal Sentinel mostró 1.470 informes de eventos adversos graves relacionados con el medicamento, incluyendo 189 muertes.

La portavoz de Genentech, Allison Neves, dijo que la decisión de retirar el medicamento se basó en la evaluación que hizo la compañía de su balance beneficio-riesgo.

"Se decidió que el perfil riesgo - beneficio había cambiado significativamente", dijo. "La decisión se tomó en base a nuestro compromiso con la seguridad del paciente".

Fue una decisión infrecuente en el mundo de los medicamentos biológicos.

"Ningún medicamento está libre de riesgos"

La FDA dice que emite advertencias de recuadro negro cuando se detecta un riesgo grave o potencialmente mortal, pero el perfil general de riesgo-beneficio del medicamento sigue siendo favorable.

De los 19 productos biológicos que hay en el mercado para tratar afecciones de la piel, articulaciones y el sistema gastrointestinal, 12 tienen advertencias de recuadro negro.

"Ahora sabemos mucho más sobre estos productos", dijo Caleb Alexander, un experto en seguridad de medicamentos de la Escuela de Salud Pública Bloomberg de Johns Hopkins.

Alexander dijo que hay una cierta cantidad de subjetividad en las decisiones de la FDA, incluyendo la forma en que incorpora la magnitud del riesgo, el nivel de incertidumbre, la necesidad del medicamento y la cantidad de personas que lo usan.

"A la FDA no le gusta elegir ganadores, ni elegir un solo producto", dijo. "La FDA tolera bastante bien el riesgo".

Dijo que cuando se retira un medicamento del mercado, la empresa suele tomar la decisión en función del costo potencial de las demandas frente a la pérdida de ingresos cuando se retira del mercado.

Nathan Arnold, portavoz de la FDA, señaló que "pueden surgir nuevos problemas de seguridad en cualquier momento, independientemente del tiempo se haya estado utilizando un medicamento o de su historial de seguridad".

Arnold dijo que la FDA, antes de otorgar el permiso de comercialización, hace un intenso escrutinio de los medicamentos, pero reconoció que "queda mucho trabajo por hacer para monitorear los medicamentos aprobados a lo largo del tiempo" y dijo: "Ningún medicamento está exento de riesgos y no es raro descubrir nueva información después de que se ha comercializado un medicamento y lo ha utilizado un mayor número de pacientes".

"El camino correcto para nosotros"

Cuando Leith fue diagnosticado con artritis reumatoide en 1983, a los 29 años, no se habían comercializado los medicamentos biológicos que ahora se utilizan para su tratamiento.

La artritis reumatoide, que causa inflamación, provocando hinchazón, dolor, rigidez y posibles lesiones en las articulaciones, afecta a más de un millón de estadounidenses.

Su tratamiento inicial fue a base de medicamentos genéricos, incluyendo esteroides y opioides, que le recetaron para controlar su dolor. Pudo continuar su trabajo como guardaparques en un Parque Estatal. También trabajó a tiempo parcial como agente de policía para varios departamentos.

Pero trabajar fue cada vez más difícil.

El trabajo de guardabosques requería caminar varias millas al día, cortar árboles muertos y algunas veces hacer reparaciones con herramientas.

Si necesitaba aflojar un tornillo, usaba una tubería para poder hacer más fuerza. A medida que aumentaba la hinchazón y el dolor, aumentó su uso de esteroides y analgésicos.

Los esteroides hicieron que fuera más susceptible a los rasgones y roturas de tendones y huesos, incluyendo una rotura de pierna

en 1993, una rotura del tendón de Aquiles en 1995, y una rotura del manguito rotador en 2004.

"Lo logré superar", dijo.

En 1998, la FDA aprobó Enbrel para el tratamiento de la artritis reumatoide.

Leith tomó el medicamento a principios de la década de 2000. Este tratamiento le permitió dejar los opioides.

Dijo que Enbrel, que se administra semanalmente por inyección, ayudó a controlar sus síntomas. Pudo caminar con menos dolor y tenía menos hinchazón en las articulaciones, pero después de unos tres años dejó de funcionar.

Su médico lo cambió a un biológico diferente, Orenia, administrado por infusión aproximadamente una vez al mes. Eso también funcionó durante varios años antes de perder su efectividad.

Alrededor de este tiempo, en 2006, Leith se jubiló anticipadamente por discapacidad.

Aproximadamente en 2010 comenzó el tratamiento con su tercer producto biológico, Rituxan.

Esto le ayudó a controlar su artritis hasta 2017 cuando, dos días después de recibir una infusión, sufrió una meningitis viral grave, una infección que inflama los tejidos que cubren el cerebro y la médula espinal.

Terminó en la unidad de cuidados intensivos durante una semana. Después de eso, pasó 30 días en casa conectado a una vía intravenosa por la que le administraban los medicamentos antivirales.

A principios de 2018, le encontraron un pequeño tumor en su pulmón. Dijo que los médicos sospechaban que era canceroso y podría estar relacionado con su medicamento. Recientemente le han diagnosticado cirrosis hepática no alcohólica y está en la lista de espera para recibir un trasplante.

Con los años, también le han extirpado más de 20 cánceres de células escamosas de la piel, de sus manos, brazos y cuero cabelludo. Dijo que los médicos creen que esos también pueden estar relacionados con el uso de productos biológicos.

Al igual que Raptiva, Genentech produce el Rituxan. Neves, la portavoz de la compañía, dijo que la revisión de los datos de seguridad que ha hecho la compañía muestra que la cirrosis no se ha identificado como un efecto secundario del Rituxan.

También señaló que los pacientes con artritis reumatoide, en general, tienen un mayor riesgo de cáncer y no hay evidencia de que los pacientes que usan Rituxan corran un riesgo adicional.

La portavoz reconoció que los usuarios de Rituxan tienen un mayor riesgo de infecciones virales y de otro tipo.

Después de que un periodista hiciera una investigación sobre el caso de Leith, dijo que le daría la información al equipo de

seguridad de medicamentos de Genentech, que la ingresaría en su base de datos de seguridad de los eventos adversos reportados.

"Probablemente tuve todos los efectos secundarios que te advierten", dijo Leith.

Aunque es imposible predecir cuánto tiempo vivirá un individuo con artritis reumatoide, las personas con la enfermedad tienen una esperanza de vida que puede ser 10 años más corta de lo normal.

"Creo que era el camino correcto para nosotros", dijo la esposa de Leith, Kathy. "No sales de aquí con vida. Hemos tenido momentos muy buenos".

Leith ahora está tomando un medicamento genérico no biológico, micofenolato, que también suprime el sistema inmune. Fue desarrollado originalmente para prevenir el rechazo de órganos en pacientes trasplantados, pero a veces se usa en personas con artritis reumatoide.

Leith dice que su artritis está controlada.

"Si pudiera hacerlo de nuevo, probablemente no cambiaría nada, dada la información disponible en ese momento", dijo. "Los productos biológicos definitivamente mejoraron mi calidad de vida".

"Siento que tengo una vida normal"

Muchos medicamentos biológicos están aprobados para tratar múltiples afecciones. Y para cada condición, hay una gama de resultados.

Para las enfermedades inflamatorias relacionadas con el intestino, como la colitis y la enfermedad de Crohn, las tasas de remisión con medicamentos biológicos están entre 20% y 30%, dijo David Rubin, profesor de medicina de la Universidad de Chicago, quien también trabaja como consultor para varias compañías que comercializan medicamentos biológicos

Entre el 40% y el 60% ven una mejora significativa, dijo Rubin, presidente electo del comité asesor científico de la Fundación Crohn & Colitis. En algunos ensayos clínicos realizados por la compañía, las tasas de remisión y de mejora significativa fueron incluso superiores.

Los efectos secundarios graves ocurren en aproximadamente el 1% de las personas menores de 60 años, y en el 5% al 6% de las mayores de 60 años, dijo Rubin.

"Las personas que están en estas terapias reconocen los beneficios", dijo, y señaló que los pacientes también deben comprender los riesgos. "Se trata de conocer los resultados".

Megan Starshak, de 35 años, fue diagnosticada en 2002 con colitis, una afección inflamatoria del colon que se debe a un mal funcionamiento del sistema inmunitario.

La enfermedad empezó a controlar su vida, causándole dolor abdominal, fatiga y la necesidad de ir al baño hasta 12 veces al día.

A menudo tenía miedo de salir porque no sabía si tendría cerca un baño.

"Me senté en mi departamento con mi perro", dijo Starshak.

Durante unos años, trató de controlar la afección con medicamentos no biológicos. En 2008, recibió su primera infusión de Remicade y en pocos días comenzó a sentirse mejor. Su enfermedad ha estado en remisión desde entonces.

"Siento que tengo una vida normal", dijo.

Starshak dijo que conoce los riesgos que conlleva el medicamento.

"Todo tiene sus pros y sus contras", dijo. "Si no lo intentaba, hubiera tenido un 100% de posibilidades de tener una vida miserable".

Un perfil de seguridad cambiante

En 1998, cuando Enbrel se aprobó para tratar la artritis reumatoide, pasó a ser en uno de los primeros medicamentos biológicos en el mercado.

Enbrel se conoce como un bloqueador del factor de necrosis tumoral (o TNF). Para aquellos sin enfermedades autoinmunes, el TNF se mantiene en equilibrio de forma natural. Al igual que los productos biológicos Humira y Remicade, Enbrel funciona a través de proteínas que producen las células para ayudar a controlar la inflamación.

Desde 2004, Enbrel se ha relacionado con 135.000 informes de eventos adversos graves, incluyendo 8.000 muertes, según el análisis realizado por Journal Sentinel de la base de informes de eventos adversos de la FDA.

Es posible que muchos pacientes no lean o comprendan la etiqueta o el prospecto completo, que generalmente es la hoja de papel doblada que se incluye en el empaque original, que contiene la lista completa de lo que se sabe sobre el medicamento.

Enbrel es un ejemplo de cómo el perfil de seguridad de un medicamento ha ido cambiando significativamente a lo largo de los años.

La etiqueta de 1998 dice que "existe la posibilidad" de que medicamentos como Enbrel afecten la capacidad de una persona para combatir infecciones y cánceres, pero el impacto de Enbrel sobre los cánceres y las infecciones "no se comprende completamente".

Luego ofreció algunos puntos tranquilizadores:

- Los resfriados y las infecciones sinusales fueron las infecciones más comunes.
- En los ensayos clínicos con Enbrel, no se detectó un aumento de infecciones graves.
- Las tasas de cáncer fueron similares a lo que se esperaba de pacientes que estaban en estudio.

La etiqueta 2018

(https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/103795s55691bl.pdf), después de 21 años en el mercado, es la culminación de numerosas actualizaciones, ofrece una formidable serie de advertencias. Las principales son las advertencias de recuadro negro por:

- "Mayor riesgo de infecciones graves que conllevan hospitalización o la muerte, incluyendo la tuberculosis (TB), sepsis bacteriana, infecciones fúngicas invasivas (como histoplasmosis) e infecciones debidas a otros patógenos oportunistas".
- "Se ha informado de linfoma y otros tumores malignos, algunos mortales, en niños y adolescentes tratados con bloqueadores del TNF, incluido Enbrel".

En retrospectiva, el lenguaje aprobado por la FDA en la etiqueta de 1998 era demasiado débil, dijo Michael Carome, médico del grupo de vigilancia Public Citizen.

"Es notable como ha aumentado la información sobre riesgos", dijo.

Trish Hawkins, una portavoz de Amgen el fabricante de Enbrel, dijo que el medicamento ha llevado a mejoras significativas y que a menudo cambia la vida de los pacientes: "Si bien los cambios en la información de seguridad de un producto ocurren a lo largo del tiempo, a medida que se recopilan, analizan e incorporan más datos del mundo real y clínico, los beneficios de Enbrel superan sus riesgos".

"Soy bastante afortunado"

A principios de la década de 2000, las advertencias sobre la mielitis transversa comenzaron a aparecer en las etiquetas de algunos medicamentos biológicos que bloquean el TNF (en inglés tumor factor necrosis).

La mielitis transversa es una de varias afecciones que involucran la inflamación de las células nerviosas y que pueden ocurrir en personas que usan productos biológicos. La afección puede causar dolor, debilidad y parálisis de los brazos y las piernas. A menudo ocurre después de las infecciones.

Según la Sociedad Nacional de Esclerosis Múltiple, se estima que 33.000 estadounidenses tienen algún tipo de discapacidad causada por mielitis transversa. La EM es una afección relacionada y a menudo incapacitante del sistema nervioso central. En casos raros, también se ha asociado con el uso de bloqueadores de TNF, según la información que aparece en las etiquetas de los medicamentos.

Según el análisis del Journal Sentinel, desde 2004, se han reportado a la FDA más de 400 casos de diversas formas de mielitis en personas que toman productos biológicos.

Jeremy Bennett, de 44 años, de Columbus, Ohio, ha recibido tratamiento con medicamentos biológicos durante ocho años, y ahora enfrenta los efectos de la mielitis transversa.

Bennett sufría psoriasis grave desde la adolescencia, pero ninguno de los medicamentos tradicionales funcionaba bien. También desarrolló una afección relacionada, la artritis

psoriásica, que se manifestó con dolor en la cadera cada vez que caminaba sobre concreto.

Luego, a los 36 años, Bennet empezó a recibir tratamiento con Enbrel. En cuestión de meses, su psoriasis desapareció.

Sin embargo, el verano después de empezar el tratamiento con Enbrel, comenzó a sentir entumecimiento en la punta de los dedos. Se realizaron pruebas, pero no se pudo encontrar la causa. El entumecimiento desapareció, pero regresó unos meses después.

Entonces, una noche se despertó y todo su brazo derecho estaba entumecido.

"Traté de sacudirlo, pero no desaparecía", dijo.

Se realizó una batería de pruebas y escáners, incluyendo una resonancia magnética.

"El médico llama y dice: 'Tenemos algo aquí'", recordó Bennett.

Fue diagnosticado con mielitis transversa. Para entonces, la condición se había vuelto extremadamente dolorosa y se había extendido a su cuello. Por un tiempo, el entumecimiento se

extendió a su pierna derecha, por lo que se vio obligado a caminar con un bastón.

Bennett dijo que sus médicos suponían que Enbrel podía haber jugado un papel en la afección y lo discontinuó inmediatamente. No se sabe si Enbrel causó la mielitis transversa o fue un catalizador.

De todos modos, nunca volvió a tomar Enbrel, lo que hizo que su psoriasis regresara.

Ahora está usando el biológico Cosentyx, que funciona de manera diferente a Enbrel. Dijo que sabe que hay riesgos con Cosentyx: "Al principio tenía miedo", pero a diferencia de Enbrel, no lleva una advertencia de recuadro negro.

Bennett dijo que Cosentyx es aproximadamente un 90% más efectivo que Enbrel para controlar su psoriasis y la artritis relacionada.

Bennett, quien ahora trabaja para la Asociación de mielitis transversa, dijo que tiene algo de dolor nervioso permanente en el brazo, pero que puede usarlo.

"Soy bastante afortunado en comparación con algunas personas que conozco", dijo. "Conozco algunas que están paralizadas".

La FDA informa sobre los eventos adversos en el embarazo y relacionados con el embarazo asociados a la isotretinoína (*US Food and Drug Administration reports of pregnancy and pregnancy-related adverse events associated with isotretinoin*)

Tkachenko E et al.

JAMA Dermatol. Published online July 17, 2019. doi:10.1001/jamadermatol.2019.1388

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31314041>

Traducido por Salud y Fármacos

Puntos clave

Pregunta. ¿Cuáles son los eventos adversos relacionados con el embarazo que se han asociado con la isotretinoína y se han reportado a la FDA?

Hallazgos. En este análisis de los eventos adversos relacionados con el embarazo que se han asociado con la isotretinoína y se informaron a la FDA entre 1997 y 2017 se incluyeron 6.740 embarazos de mujeres expuestas a la isotretinoína, alcanzando un máximo de 768 embarazos al inicio del programa iPLEDGE, en 2006, lo que representa una tasa del 0,65% por mujer en edad fértil (768 de 117.784). Aunque los informes de embarazos, abortos y defectos fetales han disminuido desde 2006, durante la última década se han informado anualmente varios cientos de embarazos entre mujeres que toman isotretinoína.

Significado. Aunque el número de informes de embarazos entre las mujeres que toman isotretinoína ha disminuido desde que se alcanzaron las cifras más altas a mediados de la década de 2000, estos embarazos persisten en la era iPLEDGE.

Resumen

Importancia. iPLEDGE es un programa riguroso iniciado en 2006 para reducir la exposición fetal a la isotretinoína, un medicamento modificador de la enfermedad que se utiliza para el acné y conlleva riesgos de teratogénesis. A pesar de la imposición de los requisitos de iPLEDGE en pacientes y

médicos, se desconoce el alcance de los eventos adversos relacionados con la isotretinoína.

Objetivo. Determinar la frecuencia y la tasa de embarazos y eventos adversos relacionados con el embarazo entre las mujeres tratadas con isotretinoína que se han informado a la FDA.

Diseño, entorno y participantes. Se utilizaron los informes de embarazo incluidos en la base de eventos adversos de la FDA, una base de datos pública de los informes de eventos adversos asociados con medicamentos que reportan los prescriptores, consumidores y fabricantes, para hacer un análisis retrospectivo de los eventos adversos relacionados con el embarazo que se asociaron con el consumo de isotretinoína y que fueron informados a la FDA entre el 1 de enero de 1997 y el 31 de diciembre de 2017. Cada persona que informó cualquier evento adverso relacionado con el embarazo representó 1 embarazo. Los abortos, los embarazos que ocurrieron mientras se usaban anticonceptivos y los defectos fetales se contaron como subgrupos de eventos totales de embarazo.

Principales resultados y medidas. La frecuencia del embarazo y de los eventos relacionados con el embarazo (abortos, embarazos que ocurrieron durante el uso de anticonceptivos y defectos fetales) se estratificaron por año en que la FDA fue notificada del evento y por edad. Las tasas de eventos adversos

se calcularon utilizando las cifras de prescripción de isotretinoína.

Resultados. Entre las mujeres que tomaron isotretinoína, hubo un total de 6.740 embarazos que se informaron a la FDA entre 1997 y 2017, alcanzando su punto máximo en 2006 (768 embarazos) antes de establecerse en un rango de 218 a 310 informes anuales de embarazo después de 2011. La edad media (DE- desviación estándar) de las mujeres era 24,6 (7,1) años. La tasa de embarazo para las mujeres en edad fértil fue de entre el 0,33% (388 de 115.925) y el 0,65% (768 de 117.784), con un pico en 2006. Aunque los embarazos, abortos y defectos fetales entre las mujeres que toman isotretinoína han disminuido desde el inicio de iPLEDGE en 2006, los tres eventos persisten.

Conclusiones y relevancia. El número de informes de embarazos, abortos y defectos fetales en las mujeres que toman isotretinoína ha disminuido desde que alcanzó su punto máximo alrededor del inicio de iPLEDGE en 2006. Esta tendencia se explica, entre otras cosas, por la disminución a nivel nacional de los embarazos y abortos en adolescentes, las mejoras en el acceso a la anticoncepción efectiva, a largo plazo y de emergencia, los estrictos requisitos de iPLEDGE y la fatiga en la notificación a lo largo del tiempo. A pesar de la disminución, la persistencia de informes de eventos relacionados con el embarazo en la última década justifica la investigación sobre la eficacia de iPLEDGE, y la exploración de nuevos enfoques para reducir la exposición fetal a la isotretinoína.

Antipsicóticos de segunda generación y eventos adversos somáticos graves a corto plazo: una revisión sistemática y un metaanálisis

(Second-generation antipsychotic drugs and short-term somatic serious adverse events: a systematic review and meta-analysis)

Johannes Schneider-Thoma, et al.

The Lancet, Publicado el 15 de julio de 2019 DOI:[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30223-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30223-8)

[https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366\(19\)30223-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366(19)30223-8/fulltext)

Traducido por Salud y Fármacos

Resumen

Antecedentes. Los antipsicóticos pueden causar efectos secundarios agudos y muy graves y, por lo tanto, contribuir al aumento de la morbilidad y mortalidad observada en pacientes con trastornos graves de salud mental. Examinamos esta hipótesis haciendo un metaanálisis de los eventos adversos graves, según la definición de la Conferencia Internacional sobre Armonización-Buenas Prácticas Clínicas, ocurridos durante los ensayos con antipsicóticos controlados con placebo.

Métodos. Para esta revisión sistemática y metaanálisis, incluimos ensayos clínicos aleatorios (ECA) que compararan los antipsicóticos de segunda generación con placebo. Se realizaron búsquedas en MEDLINE, Embase, Cochrane CENTRAL, BIOSIS, PsycINFO, PubMed, ClinicalTrials.gov y la Plataforma Internacional de Registro de Ensayos Clínicos de la OMS para identificar ensayos publicados en cualquier idioma desde el inicio de la base de datos hasta el 27 de enero de 2017. Los ensayos se incluyeron sin limitar la población (categoría de diagnóstico, edad, sexo, etnia), régimen de dosificación, estado de cegamiento, duración o año de publicación. Solo se excluyeron los estudios psicológicos que duraron menos de 1 día y los ensayos realizados en China continental. Contactamos a las compañías farmacéuticas, autoridades reguladoras de medicamentos e investigadores involucrados en los estudios para obtener datos adicionales. El resultado primario fue el número de pacientes con al menos un evento adverso somático grave. Estimamos el número mínimo y máximo de pacientes con el resultado en cada grupo de estudio, y sintetizamos los resultados con odds ratios (OR) en un metaanálisis de los efectos frecuentes. Este estudio está registrado en PROSPERO*, número CRD42016033930. (*PROSPERO es una iniciativa del NIHR (National Institute of Health Research) británico para que se registren las revisiones sistemáticas a nivel mundial en una misma base de datos).

Hallazgos. Identificamos 597 ECAs, que incluyeron 108.664 participantes y cumplieron con los criterios de inclusión. Los 314 ensayos (67.642 participantes) que incluían detalles sobre los eventos adversos graves a nivel individual constituyeron el conjunto de datos principal para el metaanálisis. El 88% de estos duraron unas 13 semanas (aproximadamente 3 meses) o menos (mediana de 6 semanas, RIC 4-9). Al menos ocurrió un evento adverso somático grave por entre 698 (1,63%) y 862 (2,02%) de los 42.600 pacientes tratados con antipsicóticos, y por entre 343 (1,37%) y 419 (1,67%) de los 25.042 pacientes tratados con placebo. Los odds ratios (OR) fueron 1,24 (IC 95% 1,08–1,42) y 1,24 (1,10–1,41) en función de la estimación mínima y máxima, respectivamente. En el análisis de subgrupos predefinidos, encontramos evidencia sugestiva de un efecto mayor en pacientes mayores (> 65 años; OR 1,56, IC 95% 1,22–1,98; 1,58, 1,25–1,99) en comparación con adultos (18–65 años; 1,09, 0,91–1,29; 1,10, 0,95–1,28); igualmente en niños o adolescentes (<18 años), aunque la evidencia era más incierta (1,49, 0,81–2,75; 1,54, 0,85–2,77). De los 597 ECA incluidos, 30 (5%), 358 (60%) y 209 (35%) se calificaron con alto, moderado o bajo riesgo de sesgo, respectivamente. La τ^2 fue cero para ambos análisis de resultados primarios (estimación mínima, estimación máxima). Un análisis de sensibilidad bayesiano con información externa sobre heterogeneidad arrojó resultados similares.

Interpretación. Encontramos evidencia de que los antipsicóticos causan eventos somáticos adversos graves a corto plazo además de los eventos adversos graves somáticos que ocurren independientemente del tratamiento. Este efecto parece ser impulsado principalmente por los resultados en pacientes mayores. Por lo tanto, los médicos deben ser conscientes de que los antipsicóticos son potencialmente tóxicos, especialmente cuando se trata a pacientes que comparten factores de riesgo con la población de edad avanzada.

Duración excesiva del tratamiento con antibióticos y eventos adversos en pacientes hospitalizados con neumonía: un estudio de cohorte multihospitalaria

(Excess antibiotic treatment duration and adverse events in patients hospitalized with pneumonia: A multihospital cohort study)

Vaughn VM et al.

Annals of Internal Medicine, 6 de Agosto de 2019

<https://annals.org/aim/article-abstract/2737823/excess-antibiotic-treatment-duration-adverse-events-patients-hospitalized-pneumonia-multihospital#.XSPXtwrrJT8.twitter>

Traducido por Salud y Fármacos

Resumen

Antecedentes: los ensayos aleatorios no han demostrado que mantener el tratamiento con antibióticos más allá del periodo más corto aporte algún beneficio.

Objetivo: examinar los predictores y los resultados asociados al tratamiento excesivamente largo con antibióticos.

Diseño: Estudio de cohorte retrospectiva.

Lugar: 43 hospitales en el Consorcio de Seguridad de Medicina Hospitalaria de Michigan (Michigan Hospital Medicine Safety Consortium).

Pacientes: 6.481 pacientes de medicina general con neumonía.

Medidas: El resultado primario fue la tasa de exceso en la duración del tratamiento con antibióticos (exceso de días por período de 30 días). El exceso de días se calculó restando la duración más corta del tratamiento que se esperaba que fuera efectiva para cada paciente (según el tiempo transcurrido hasta lograr la estabilidad clínica, la clasificación de los patógenos y el tipo de neumonía [adquirida en la comunidad versus asociada a la atención médica]) de la duración real. Se utilizaron ecuaciones de estimación generalizadas binomiales negativas (GEE) para calcular las proporciones de tasas y evaluar los predictores de tasas de exceso de duración de 30 días. Los resultados en los pacientes, evaluados a los 30 días a través de la historia clínica y llamadas telefónicas, se evaluaron utilizando los logitios (*logits*) GEEs que se ajustaron a las características del paciente y la probabilidad de tratamiento.

Resultados: Dos tercios (67,8% [4.391 de 6.481]) de los pacientes recibieron un exceso de terapia con antibióticos. Los antibióticos prescritos al darles el alta representaron el 93,2% del exceso de la duración del tratamiento. Los pacientes a los que se había efectuado tests de diagnósticos respiratorios – con o sin cultivo, tuvieron una estadía más prolongada, los que recibieron un antibiótico de alto riesgo en los 90 días previos, los diagnosticados con neumonía adquirida en la comunidad, o cuya duración total del tratamiento con antibióticos no figuraba en el documento de alta, fueron más propensos a recibir demasiado tratamiento. El exceso de tratamiento no se asoció con tasas más bajas de resultados adversos, incluyendo la muerte, el reingreso, la visita al departamento de emergencias o la infección por *Clostridio difficile*. Cada día de exceso en el tratamiento se asoció con un aumento del 5% en la probabilidad de que después del alta los pacientes informaran eventos adversos asociados con antibióticos.

Limitación: diseño retrospectivo; no todos los pacientes pudieron ser contactados para que informaran los resultados a los 30 días.

Conclusión: Los pacientes hospitalizados con neumonía a menudo reciben un exceso de terapia con antibióticos. El tratamiento antibiótico en exceso se asoció con eventos adversos informados por el paciente. Futuras intervenciones deben centrarse en si la reducción del exceso de tratamiento y mejoras en el documento de alta perfeccionan los resultados.

Fuente principal de financiamiento: Blue Cross Blue Shield of Michigan (BCBSM) y Blue Care Network como parte del programa BCBSM Value Partnerships.

Solicitudes y Retiros del Mercado

Nuplazid. **Tras el fracaso de otro ensayo, puede ser el momento de revocar la aprobación del antipsicótico de Acadia Pharma** (*With another trial failure, it may be time to revoke the approval of Acadia Pharma's anti-psychosis drug*)

Adam Feuerstein

Statnews, 23 de julio de 2019

<https://www.statnews.com/2019/07/23/with-another-trial-failure-it-may-be-time-to-revoke-the-approval-of-acadia-pharmas-anti-psychosis-drug/>

Traducido por Salud y Fármacos

Es hora de reconsiderar y tal vez revocar la aprobación del antipsicótico Nuplazid (pimavanserina) de Acadia Pharmaceuticals.

El fabricante de los medicamentos ha realizado cuatro ensayos clínicos aleatorizados Fase 3 controlados con placebo de

Nuplazid, y en solo uno de ellos ha logrado demostrar una reducción estadísticamente significativa en las alucinaciones y síntomas psicóticos.

Tres de estos ensayos clínicos fracasaron, incluyendo el estudio con pacientes esquizofrénicos que Acadia anunció el lunes por la noche.

Acadia obtuvo el permiso de comercialización de Nuplazida en EE UU en 2016, en base a un único y exitoso estudio de Fase 3, en el que participaron pacientes con enfermedad de Parkinson. Pero ese estudio, aunque estadísticamente positivo, mostró mejoras en los síntomas psicóticos que el personal de la FDA que realizó la revisión médica consideró que estaban en el límite de considerarse clínicamente significativos, especialmente en relación con los importantes riesgos de seguridad del medicamento.

Desarrollar medicamentos para la salud mental y las afecciones neurológicas es un desafío, no hay duda. A menudo, las altas tasas de respuesta al placebo y los síntomas impredecibles y ampliamente variables resultan en ensayos clínicos fallidos. Por estas razones, la FDA, en las revisiones de medicamentos neurológicos, históricamente ha tomado una posición más flexible, ha estado dispuesta a aprobar medicamentos basados en la "totalidad de los datos" y a no penalizar a las compañías que ocasionalmente no logran alcanzar la medida primaria de impacto.

Aun así, una tasa de éxito del 25% en ensayos clínicos con Nuplazid muestra que la FDA es demasiado indulgente. No se debe permitir que Acadia comercialice un medicamento que constantemente fracasa en demostrar que aporta beneficios a los pacientes.

No es que la FDA haya sido especialmente dura con Acadia. Después de dos ensayos clínicos de Fase 3 fallidos en pacientes con psicosis relacionada con el Parkinson, la agencia permitió que Acadia diseñara un tercer estudio utilizando un criterio de valoración primario más fácil de obtener que no había sido validado clínicamente. Cuando este tercer estudio de Fase 3 arrojó resultados positivos para el Parkinson, se suponía que la FDA debía hacer que Acadia confirmara el beneficio en un cuarto ensayo clínico de Fase 3. En cambio, la agencia accedió a la demanda de Acadia de lograr la aprobación con un solo estudio positivo.

Durante el proceso de revisión, el personal de la FDA estaba preocupado por si Nuplazid no lograba reducir suficientemente las alucinaciones y otros síntomas psicóticos, particularmente a la luz de los datos de seguridad que mostraban una tasa alarmantemente alta de efectos secundarios y muertes de pacientes. Pero estos temores fueron descartados por un panel asesor externo, que votó recomendar la aprobación del medicamento. La FDA acató ese voto.

Después de que se aprobara el Nuplazid, los datos de vigilancia de seguridad posteriores a su comercialización continuaron mostrando un número inusualmente alto de muertes entre los pacientes tratados con Nuplazid. En respuesta, la FDA realizó una revisión de seguimiento de Nuplazid en 2018, pero concluyó que "no había un patrón evidente que sugiriera que el medicamento es efectivo". En cambio, la FDA atribuyó la mayor tasa de mortalidad a otras causas, incluyendo la edad de los pacientes y la gravedad de su enfermedad de Parkinson.

Pero ahora, también ha fracasado otro ensayo clínico de fase 3. El lunes, Acadia dijo que Nuplazid no pudo calmar los síntomas psicóticos en pacientes con esquizofrenia mejor que un placebo. Acadia trató de maquillar los resultados negativos alegando que el fármaco mostró un efecto significativo y positivo en pacientes europeos, que representaron el 80% de los inscritos en el estudio. Alarmantemente no se dijo que Nuplazid debía haber tenido un efecto muy negativo en el 20% de los pacientes de fuera de Europa, incluyendo EE UU, dado que el resultado general fue negativo.

El precio de las acciones de Acadia cayó aún más por el fracaso del ensayo clínico en pacientes esquizofrénicos. Desde que se aprobó Nuplazid, las acciones de la compañía han caído un

tercio. Las ventas comerciales de Nuplazid nunca han estado a la altura de las expectativas iniciales, aunque el valor de mercado de Acadia todavía supera los US\$3.000 millones.

Antes de fin de año, se espera que Acadia tenga los resultados de otros dos ensayos clínicos con Nuplazid. Uno de esos estudios involucra a pacientes con psicosis relacionada con la demencia; el segundo incluye a un tipo diferente de paciente con esquizofrenia.

El resultado de estos próximos estudios debería ser el referéndum final sobre Nuplazid. Si también fallan, la FDA debe intensificar y admitir que se equivocó al aprobar el medicamento.

Ranitidina. La AEMPS ha ordenado la retirada, como medida preventiva, de los medicamentos que contienen ranitidina vía oral ante la detección de nitrosaminas.

AEMPS, 1 de octubre de 2019

<https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/medicamentosusohumano-3/2019-muh/retirada-del-mercado-de-medicamentos-que-contienen-ranitidina-via-oral/>

El pasado 13 de septiembre la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informó del inicio, a nivel europeo, de una revisión de los medicamentos que contienen ranitidina por la detección de N-Nitrosodimetilamina (NDMA) en algunos de ellos (ver Revisión de los medicamentos que contienen ranitidina por la presencia de nitrosaminas, Nota Informativa MUH, 22/2019). En el marco de esta revisión, se han analizado lotes de medicamentos que contienen este principio activo, detectándose la presencia de esta impureza en varios de estos lotes.

Por ello, en España, la AEMPS, ha ordenado la retirada de todos los lotes de ranitidina en comprimidos disponibles en el mercado. Los medicamentos, correspondientes a 16 titulares de autorización de comercialización, se relacionan en el anexo 1 de esta nota informativa.

La AEMPS ha adoptado esta retirada, que se está realizando también a nivel europeo e internacional, como medida de precaución y con el fin de reducir al mínimo la exposición a esta sustancia.

Dentro de este criterio de precaución, los medicamentos con ranitidina intravenosa permanecen en el mercado y no son objeto de retirada, al ser esenciales en algunas indicaciones terapéuticas, tales como la prevención de hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la infusión con paclitaxel y patisiran.

La ranitidina es un principio activo que se utiliza para reducir la producción de ácido en el estómago en situaciones como la úlcera gástrica o el reflujo gastroesofágico.

Como se ha informado previamente, la NDMA está clasificada como un probable carcinógeno en humanos en base a estudios en animales. Está presente en algunos alimentos y en algunas fuentes de agua, pero no es esperable que cause ningún daño cuando se ingiere en cantidades muy pequeñas.

Con los datos disponibles, no hay evidencia de que la presencia de esta sustancia haya podido producir daño alguno a los pacientes que han consumido el medicamento. No obstante, el potencial riesgo derivado del efecto acumulativo de la citada impureza, hace necesaria la adopción de medidas de precaución para evitar su presencia en medicamentos.

En ningún caso está justificado que los pacientes interrumpan los tratamientos con ranitidina sin consultar con su médico, ya que el riesgo de dejar de tomar el medicamento es considerablemente mayor que el riesgo de seguirlo tomando hasta la siguiente consulta con su médico. Se informa que existen en el mercado

otros medicamentos, con otros principios activos, que tienen las mismas indicaciones terapéuticas. Por ello, los pacientes que toman medicamentos que contienen ranitidina pueden consultar a su médico para contemplar la posibilidad de cambiar a otros medicamentos. Entre ellos se encuentran los inhibidores de la bomba de protones, como el omeprazol, pantoprazol o lansoprazol; los antagonistas de los receptores H₂, como la famotidina.

La revisión de los medicamentos que contienen ranitidina sigue en curso, pero, y en tanto se produjeran novedades en la revisión, se informará puntualmente de ellas.

Anexo 1

Laboratorio titular	Medicamento
Smithkline Beecham Farma, S.A. Ver alerta	Alquen 150 mg comprimidos efervescentes
Laboratorios Cinfa, S.A. Ver alerta	Ardoral 75 mg comprimidos recubiertos Ranitidina Cinfa 150 mg comprimidos recubiertos con película efg Ranitidina Cinfa 300 mg comprimidos recubiertos con película efg
Laboratorios Normon, S.A. Ver alerta Ver ampliación de alerta Ver alerta consolidada	Ranitidina Normon 150 mg comprimidos recubiertos efg Ranitidina Normon 300 mg comprimidos recubiertos efg
Glaxosmithkline, S.A. Ver alerta	Zantac 150 mg, comprimidos recubiertos con película Zantac 300 mg, comprimidos recubiertos con película
Laboratorios Alter, S.A. Ver alerta	Ranitidina Alter 150 mg comprimidos efg Ranitidina Alter 300 mg comprimidos efg
Apotex Europe, B.V. Ver alerta	Ranitidina Apotex 150 mg comprimidos recubiertos con película efg Ranitidina Apotex 300 mg comprimidos recubiertos con película efg
Aristo Pharma Iberia, S.L. Ver alerta	Ranitidina Aristo 150 mg comprimidos recubiertos con película efg Ranitidina Aristo 300 mg comprimidos recubiertos con película efg
Aurovitas Spain, S.A.U. Ver alerta	Ranitidina Aurovitas 150 mg comprimidos recubiertos con película efg Ranitidina Aurovitas 300 mg comprimidos recubiertos con película efg
Laboratorios Francisco Durban, S.A. Ver alerta	Ranitidina Durban 150 mg comprimidos recubiertos efg Ranitidina Durban 300 mg comprimidos efg
Mabo-Farma, S.A. Ver alerta	Ranitidina Mabo 150 mg comprimidos recubiertos efg Ranitidina Mabo 300 mg comprimidos recubiertos efg
Mylan Pharmaceuticals, S.L. Ver alerta	Ranitidina Mylan 150 mg comprimidos recubiertos con película efg Ranitidina Mylan 300 mg comprimidos recubiertos con película efg
Pensa Pharma, S.A.U. Ver alerta	Ranitidina Pensa 150 mg comprimidos recubiertos con película efg Ranitidina Pensa 300 mg comprimidos recubiertos con película efg
Ratiopharm España, S.A. Ver alerta	Ranitidina Ratio 150 mg comprimidos recubiertos con película efg Ranitidina Ratio 300 mg comprimidos recubiertos con película efg
Teva Pharma S.L.U. Ver alerta	Ranitidina Teva 150 mg comprimidos recubiertos con película efg Ranitidina Teva 300 mg comprimidos recubiertos con película efg
Industria Química Y Farmaceutica Vir, S.A. Ver alerta Ver ampliación de alerta Ver alerta consolidada	Ranitidina Vir 150 mg comprimidos recubiertos con película efg Ranitidina Vir 300 mg comprimidos recubiertos con película efg Terposen 150 mg comprimidos recubiertos con película efg Terposen 300 mg comprimidos recubiertos con película efg
Kern Pharma, S.L. Ver alerta	Ranitidina Kern Pharma 150 mg comprimidos efg Ranitidina Kern Pharma 300 mg comprimidos efg

Referencias

International Agency for Research Cancer, IARC, WHO. Agents classified by the IARC Monographs. Disponible en: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>

Revisión de los medicamentos que contienen ranitidina por la presencia de nitrosaminas
Nota Informativa MUH, 22/2019

Solicitudes y Cambios al Etiquetado/Ficha Técnica

Daratumumab (Darzalex ▼): riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B (*risk of reactivation of hepatitis B virus*)

MHRA

Drug Safety Update 2019;13 (1):1<https://www.gov.uk/drug-safety-update/daratumumab-darzalex-risk-of-reactivation-of-hepatitis-b-virus>

Traducido por Salud y Fármacos

Establezca el estado del virus de la hepatitis B antes de iniciar tratamiento con daratumumab y hágalo también en los pacientes con serología desconocida del virus de la hepatitis B que ya están siendo tratados con daratumumab.

Consejos para los profesionales de la salud:

- Se han informado casos de reactivación del virus de la hepatitis B en pacientes tratados con daratumumab, incluyendo varios casos fatales ocurridos alrededor del mundo.
- Antes de iniciar el tratamiento con daratumumab realice pruebas a todos los pacientes para detectar el virus de la hepatitis B; los pacientes con serología desconocida que ya están en tratamiento también deben ser estudiados.
- Vigile a los pacientes con serología positiva para detectar signos clínicos y de laboratorio de reactivación de la hepatitis B. Hágalo durante el tratamiento y al menos 6 meses después de concluir el tratamiento con daratumumab.
- Aconseje a los pacientes con serología positiva que busquen ayuda médica de inmediato si experimentan signos y síntomas sugestivos de reactivación del virus de la hepatitis B.
- Suspense el tratamiento con daratumumab en pacientes con reactivación del virus de la hepatitis B e instituya un tratamiento adecuado en consulta con expertos en el tratamiento de la hepatitis B; antes de reanudar el tratamiento con daratumumab en pacientes con reactivación viral adecuadamente controlada consulte con expertos.
- Informe al Dr. Scheme de cualquier sospecha de reacciones adversas asociadas con daratumumab.

Revisión de casos de reactivación de hepatitis B

Una revisión reciente que acumula la información existente a nivel mundial y que se ha realizado en Europa ha identificado informes de reactivación del virus de la hepatitis B en pacientes tratados con daratumumab.

Se han observado seis casos de reactivación del virus de la hepatitis B en ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple. La mayoría de estos casos se consideraron no graves, aunque se han informado muertes por reactivación del virus de la hepatitis B durante los ensayos clínicos. También ha habido informes postcomercialización. Casi todos los casos se han observado en los primeros seis meses de tratamiento con daratumumab. En algunos casos, el daratumumab se reinició tras controlar la reactivación del virus de la hepatitis B con medicamentos antivirales.

En el Reino Unido, a través del Esquema de la Tarjeta Amarilla, no se han notificado casos de reactivación del virus de la hepatitis B asociados con daratumumab. Sin embargo, los prescriptores deben estar atentos al riesgo, y garantizar que se haga la serología en todos los pacientes tratados con daratumumab.

Factores de riesgo para la reactivación de hepatitis B

Los factores de riesgo que tenían los pacientes en tratamiento con daratumumab que experimentaron una reactivación del virus de la hepatitis B, incluyeron:

- Trasplante autólogo previo de células madre (ASCT).
- Uso concurrente y / o previo de terapia inmunosupresora.
- La residencia o la inmigración a regiones con alta prevalencia de hepatitis B también puede representar un mayor riesgo de seropositividad a la hepatitis B.

Aislar el papel de la terapia con daratumumab en los casos reportados de reactivación del virus de la hepatitis B es complicado por la condición médica subyacente, ya que los pacientes con mieloma múltiple están inmunodeprimidos. En varios casos, los pacientes recibían concomitantemente medicamentos que se han asociado con la reactivación viral. Sin embargo, debido a que no se puede descartar una relación causal, la información sobre el daratumumab se actualizará para reflejar la nueva información de seguridad. Se ha enviado una carta a los prescriptores y dispensadores de daratumumab.

Antecedentes

Daratumumab está indicado:

- En combinación con bortezomib, melfalan y prednisona en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recién diagnosticado que no son elegibles para el trasplante autólogo de células madre.
- Como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recidivante y refractario, cuya terapia previa incluyó un inhibidor de proteasoma y un agente inmunomodulador, en los que la última terapia no ha logrado interrumpir la progresión de la enfermedad.
- En combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, para tratar a pacientes adultos con mieloma múltiple que hayan recibido al menos una terapia previa.

Límite de cuatro semanas para el uso de cremas de estradiol de alta concentración (EMA. *Four-week limit for use of high-strength estradiol creams*)

European Medicines Agency, 4 de octubre de 2019

<https://www.ema.europa.eu/en/news/four-week-limit-use-high-strength-estradiol-creams>

Traducido por CimLa y disponible en

http://web.redcimlac.org/index.php?option=com_content&view=article&id=2459:limite-de-cuatro-semanas-para-el-uso-de-cremas-de-estradiol-de-alta-concentracion&catid=5:alertas-sanitarias&Itemid=40

El comité de seguridad de la EMA (PRAC) ha recomendado limitar el uso de cremas de estradiol de alta concentración, que contengan 100 microgramos / gramo (0.01%) o más, a un solo período de tratamiento de hasta 4 semanas. Esta medida tiene como objetivo minimizar el riesgo de efectos secundarios causados por el estradiol absorbido en el torrente sanguíneo por las cremas aplicadas dentro de la vagina para tratar los síntomas de atrofia vaginal en mujeres postmenopáusicas.

El PRAC ha revisado los datos disponibles sobre la seguridad y la eficacia de las cremas que contienen estradiol de alta concentración, incluidos los datos sobre la cantidad de estradiol en la sangre. Estos datos mostraron que en las mujeres posmenopáusicas que habían usado estas cremas, los niveles de estradiol en la sangre eran más altos que los niveles posmenopáusicos normales. El PRAC concluyó que la absorción de estradiol en el torrente sanguíneo es preocupante y podría provocar efectos secundarios similares a los observados con la terapia de reemplazo hormonal (TRH). Los efectos secundarios de la TRH tomada por vía oral o utilizada por vía transdérmica (como parches) incluyen tromboembolismo venoso (formación de coágulos de sangre en las venas), accidente cerebrovascular, cáncer de endometrio (cáncer del revestimiento del útero) y cáncer de mama. En ausencia de datos de seguridad para el uso a largo plazo de cremas de estradiol de alta resistencia, el PRAC recomendó que estas cremas solo se usen durante un período de tratamiento único de un máximo de 4 semanas.

La información de prescripción de estas cremas se actualizará con las nuevas recomendaciones. Se colocará una advertencia de que el medicamento se usará durante un período de tratamiento único de hasta 4 semanas solamente en el empaque externo e interno y el tamaño del tubo se limitará a 25 gramos para evitar su uso por más tiempo de lo recomendado.

Las recomendaciones del PRAC se enviarán ahora al CMDh para tomar una decisión sobre su implementación. El CMDh es un organismo que representa a los Estados miembros de la UE, así como a Islandia, Liechtenstein y Noruega.

Información para pacientes

Las cremas de estradiol de alta concentración (100 microgramos / gramo) aplicadas en la vagina solo deben usarse durante un período de tratamiento único de un máximo de 4 semanas. Esto se debe a que la hormona estradiol en estas cremas se puede absorber en el torrente sanguíneo y puede aumentar el riesgo de efectos secundarios como coágulos de sangre, derrames cerebrales y ciertos tipos de cáncer si estas cremas se usan por períodos prolongados.

No use crema de estradiol de alta resistencia si ya está tomando otro medicamento de terapia de reemplazo hormonal.

Información para profesionales de la salud

Las cremas de estradiol de alta concentración no deben prescribirse por más de un período de tratamiento de 4 semanas debido a los riesgos asociados con la exposición sistémica al estradiol.

Los datos farmacocinéticos sobre cremas de estradiol de alta concentración (100 microgramos / gramo) para uso intravaginal muestran una exposición sistémica sustancial al estradiol, con niveles superiores al rango posmenopáusico normal (hasta cinco veces por encima del límite superior de los niveles séricos de estradiol posmenopáusico de referencia de 10 –20 pg / ml).

La exposición sistémica al estradiol podría estar asociada con efectos secundarios similares a los de los productos de TRH oral y transdérmica, es decir, hiperplasia / carcinoma endometrial, cáncer de mama y de ovario y eventos tromboembólicos.

Las cremas de estradiol de alta concentración no se deben recetar con otros medicamentos HRT.

Naltrexona/bupropion (Mysimba ▼): riesgo de reacciones adversas que podrían afectar la capacidad para conducir (risk of adverse reactions that could affect ability to drive)

MHRA

Drug Safety Update 2019; 13(1):2

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/naltrexone-bupropion-mysimba-risk-of-adverse-reactions-that-could-affect-ability-to-drive>

Traducido por Salud y Fármacos

Informe a los pacientes de que la naltrexona / bupropión se ha asociado con reacciones adversas como mareos o somnolencia, que pueden afectar la capacidad para conducir, operar maquinaria o realizar tareas peligrosas. Indique a los pacientes que no conduzcan si sospechan que su capacidad puede verse afectada.

Consejos para los profesionales de la salud:

- Las personas que toman naltrexona / bupropión pueden experimentar mareos o somnolencia, y en raras ocasiones pérdida de conocimiento o convulsiones
- Estos efectos ponen en riesgo su capacidad para conducir u operar maquinaria, especialmente al comienzo del tratamiento o durante la fase de titulación de la dosis
- Aconseje a los pacientes que experimentan reacciones adversas con naltrexona / bupropión que no conduzcan ni operen maquinaria hasta que se hayan disipado estos efectos

Consejos que los profesionales de la salud deben brindar a los pacientes sobre cualquier medicamento que pueda perjudicar la conducción:

- Revise siempre el folleto que viene con su medicamento para obtener información sobre cómo su medicamento puede afectar su capacidad para conducir.
- Es ilegal conducir si su medicamento afecta su capacidad para hacerlo.
- No conduzca si tiene efectos secundarios que pueden perjudicar la conducción, tales como dificultades con la visión o la concentración, somnolencia, mareo o sensación de desmayo o convulsiones (ataques).
- No conduzca, opere maquinaria ni realice actividades peligrosas mientras toma un medicamento hasta que sepa cómo le afecta (especialmente justo después de comenzar el tratamiento o de cambiar la dosis).
- Si le preocupan los efectos secundarios mientras toma el medicamento hable con su médico o farmacéutico; los efectos secundarios se pueden informar al Esquema de la tarjeta amarilla.

Advertencia para la conducción

La naltrexona / bupropión (Mysimba ▼), acompañada de dieta y ejercicio, está autorizada para el control del peso en adultos obesos y en adultos con sobrepeso con una o más afecciones relacionadas con el peso. Cuando se lanza esta publicación, el uso de Mysimba en Reino Unido es bajo y normalmente solo está disponible con la receta de un médico privado.

Una revisión de los datos acumulativos que ha realizado la UE ha identificado la somnolencia como un riesgo frecuente del tratamiento con naltrexona / bupropión, y la pérdida de conciencia como un riesgo poco frecuente. Dadas estas y otras reacciones adversas, se ha agregado una nueva advertencia a la información del producto sobre cómo la naltrexona / bupropión puede afectar la capacidad para conducir, operar maquinaria o realizar tareas peligrosas.

En algunos casos, la pérdida de conciencia se produjo cuando el paciente conducía y, a nivel global, en un pequeño número de casos se asoció con un accidente de tráfico. Al publicar este artículo, los informes de reacciones adversas a la naltrexona / bupropión que se han recibido a través del Esquema de la Tarjeta Amarilla del Reino Unido indican que un accidente de tráfico se asoció con el evento informado.

Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan, operen maquinaria o realicen actividades peligrosas mientras toman naltrexona / bupropión, al menos hasta que sepan cómo les afecta el medicamento. Esto debe tenerse especialmente en cuenta justo después de comenzar el tratamiento o cambiar la dosis.

Recordatorio: medicamentos y manejo/conducción

En el Reino Unido es ilegal que una persona conduzca si el medicamento afecta su capacidad para conducir. Siga hablando con los pacientes sobre cualquier posible impedimento para conducir que se asocie con los medicamentos que les ha recetado y/o dispensado. Los consejos sobre la conducción que se incluyen en el Folleto de Información para el Paciente de todos los medicamentos pueden constituir la base de esta discusión. En la sección 4.7 del Resumen de las Características del Producto que se incluye para todos los medicamentos también se ofrece asesoramiento a los profesionales de la salud sobre la influencia de un medicamento en la capacidad para conducir.

Los profesionales sanitarios pueden consultar la guía de la agencia de los conductores (DVLA Driver and Vehicle Licensing Agency) para evaluar la aptitud del paciente para conducir, y si el paciente experimenta una reacción adversa que pueda afectar su capacidad para conducir, por ejemplo, si se sospecha una pérdida reciente de conocimiento o una convulsión.

En Inglaterra y Gales, también es ilegal conducir con concentraciones sanguíneas de ciertos medicamentos controladas por encima de los límites pre-establecidos. Consulte la Actualización de Seguridad de Medicamentos de 2015 para obtener más información.

Ondansetrón: riesgo de defectos de cierre orofaciales (labio leporino, paladar hendido) tras su uso durante el primer trimestre del embarazo

AEMPS, 12 de septiembre de 2019

<https://www.aemps.gob.es/informa/circulares/medicamentosveterinarios/seguridad-4/ondansetrón-riesgo-de-defectos-de-cierre-orofaciales-labio-leporino-paladar-hendido-tras-su-uso-durante-el-primer-trimestre-del-embarazo/>

Existe un ligero aumento del riesgo de defectos de cierre orofaciales en hijos de madres expuestas a ondansetrón durante el primer trimestre del embarazo.

Se recuerda a los profesionales sanitarios:

- No administrar ondansetrón durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre
- La necesidad de informar a todas las pacientes en edad fértil que requieran/se encuentren en tratamiento con ondansetrón acerca del riesgo de este tipo de defectos, recomendándoles el uso de medidas anticonceptivas eficaces.

Ondansetrón (a) es un agente antiemético autorizado para el control de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia citotóxicas, así como para la prevención y tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios.

Datos procedentes de la literatura y la notificación de sospechas de reacciones adversas muestran que también se prescribe, fuera de su indicación autorizada, para el tratamiento de la hiperémesis gravídica y de formas más leves de náuseas y vómitos asociados al embarazo.

El Comité europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC), ha realizado una revisión del riesgo de malformaciones congénitas tras exposiciones durante el embarazo. Esta revisión se puso en marcha tras conocerse los resultados [1,2] de dos estudios epidemiológicos de publicación reciente, los cuales sugieren un aumento de riesgo de defectos de cierre orofaciales y malformaciones cardíacas:

- Huybrechts et al.[1]: estudio de cohortes retrospectivo que incluyó 88.467 mujeres expuestas a ondansetrón durante el primer trimestre de la gestación comparándolas con 1.727.947 mujeres no expuestas. Se identificaron tres casos adicionales (14 versus 11) de defectos de cierre orofaciales por cada 10.000 nacimientos en la descendencia de las mujeres expuestas, relacionado principalmente con la aparición de casos de paladar hendido. No se observó incremento del riesgo de malformaciones cardíacas.
- Zambelli et al.[2]: estudio retrospectivo de casos y controles anidado llevado a cabo en 864.083 parejas formadas por madres e hijos, de las cuales 76,330 mujeres recibieron ondansetrón durante el primer trimestre del embarazo. El riesgo de anomalías cardíacas, principalmente defectos septales, fue superior en el grupo de niños de madres que recibieron ondansetrón durante el primer trimestre. No se observó incremento del riesgo de defectos de las hendiduras orofaciales.

Teniendo en cuenta los resultados de estos estudios, así como de otros disponibles, las conclusiones de esta revisión han sido las siguientes:

- En hijos de madres que recibieron ondansetrón durante el primer trimestre de embarazo existe un ligero aumento de riesgo de defectos de cierre orofaciales.
- Los resultados del conjunto de estudios disponibles no son concluyentes sobre el riesgo de malformaciones cardíacas debido a la inconsistencia de los resultados y a la heterogeneidad de los diversos estudios.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recuerda a los profesionales sanitarios:

- Ondansetrón no está indicado para tratar a mujeres embarazadas y este uso debe de evitarse especialmente durante el primer trimestre de la gestación.
- Es importante informar a todas las pacientes que estando en edad fértil requieran/se encuentren en tratamiento con ondansetrón, acerca del riesgo de defectos de cierre orofaciales en caso de administración durante el primer trimestre del embarazo, recomendándoles el uso de medidas anticonceptivas eficaces.

La ficha técnica y prospecto de todos los medicamentos con ondansetrón se actualizarán para incorporar esta nueva información de seguridad. Está previsto evaluar el riesgo de malformaciones congénitas asociado a la administración durante el embarazo del resto de principios activos pertenecientes al grupo de ondansetrón (antagonistas de los receptores de serotonina 5HT₃).

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas a través del Centro Autonómico de Farmacovigilancia o del formulario electrónico disponible en www.notificaRAM.es.

Nota

- a. En España, este principio activo se encuentra comercializado para su administración oral y parenteral bajo diversos nombres comerciales, los cuales pueden consultarse en CIMA, el Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS

Referencias

1. Huybrechts KF et al. Association of Maternal First-Trimester Ondansetron Use With Cardiac Malformations and Oral Clefts in Offspring. *JAMA*. 2018 Dec 18; 320 (23): 2429-2437. DOI:[10.1001/jama.2018.18307]
2. Zambelli-Weiner A et al. First Trimester Ondansetron Exposure and Risk of Structural Birth Defects. *Reprod Toxicol*. 2019 Jan; 83: 14–20. DOI: [10.1016/j.reprotox.2018.10.010]

Tofacitinib. La FDA aprueba una advertencia de recuadro acerca del aumento en el riesgo de coágulos de sangre y muerte con dosis más altas del tofacitinib para la artritis y colitis ulcerosa (Xeljanz, Xeljanz XR)

FDA, 26 de julio de 2019

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/la-fda-aprueba-un-recuadro-de-advertencia-acerca-del-aumento-en-el-riesgo-de-coagulos-de-sangre-y>

Esta es una actualización de un Comunicado de la FDA sobre la seguridad de los medicamentos: El estudio de seguridad revela el riesgo para los pacientes con artritis reumatoide de sufrir coágulos de sangre en los pulmones y muerte con una dosis más alta de tofacitinib (Xeljanz, Xeljanz XR).

La FDA ha aprobado nuevas advertencias acerca del aumento del riesgo de coágulos de sangre y de muerte con la dosis de 10 mg dos veces al día de tofacitinib (Xeljanz, Xeljanz XR), que se utiliza en pacientes con colitis ulcerosa. Además, el uso aprobado de tofacitinib para la colitis ulcerosa se limitará a determinados pacientes que no responden a otros tratamientos o que experimentan efectos secundarios graves con otros medicamentos específicos. Aprobamos estos cambios, incluyendo el agregado de riesgo más enfático: Recuadro de

advertencia, después de revisar datos provisionales de un ensayo clínico de seguridad con tofacitinib en pacientes con artritis reumatoide (AR) que estudió una dosis más baja y esta dosis más alta del medicamento.

La dosis de 10 mg dos veces al día de tofacitinib no está aprobada para la AR ni la artritis psoriásica (AP). Esta dosis solo está aprobada para la colitis ulcerosa, específicamente para el tratamiento inicial y solo en situaciones limitadas para su uso a largo plazo. Si bien el aumento de los riesgos de coágulos de sangre y de muerte se observaron en pacientes que tomaban esta dosis para la AR, estos riesgos también pueden aplicarse a quienes toman tofacitinib para la colitis ulcerosa.

Tofacitinib actúa reduciendo la actividad del sistema inmunitario; un sistema inmunitario hiperactivo contribuye a la AR, AP y la colitis ulcerosa. Tofacitinib fue aprobado por primera vez en 2012 para tratar pacientes adultos con AR que no respondían bien al metotrexato. En la AR, el cuerpo ataca a sus propias articulaciones ocasionando dolor, hinchazón y pérdida de funciones. En 2017, aprobamos el medicamento para el tratamiento de pacientes con una segunda afección que ocasiona dolor e hinchazón de las articulaciones, la AP, que no respondían bien al metotrexato u otros medicamentos similares. En 2018, aprobamos tofacitinib para tratar la colitis ulcerosa, que es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta el colon.

Los pacientes deben informar a sus profesionales de atención médica si tienen antecedentes de coágulos en la sangre o problemas cardíacos, y conversar con ellos sobre cualquier pregunta o inquietud. Deje de tomar tofacitinib y busque atención médica de emergencia de inmediato si experimenta algún síntoma inusual, incluyendo los que pueden indicar la presencia de un coágulo de sangre como:

- Dificultad repentina para respirar
- Dolor torácico que empeora al respirar
- Hinchazón de una pierna o un brazo
- Dolor o sensibilidad en la pierna, o enrojecimiento o decoloración de la piel en la pierna o el brazo dolorido o hinchado
- No deje de tomar tofacitinib sin primero hablar con su profesional de atención médica, ya que hacerlo puede empeorar su estado.

Los profesionales de atención médica deben discontinuar el uso de tofacitinib y evaluar con prontitud a los pacientes con síntomas de trombosis. Aconseje a los pacientes acerca de los riesgos y avíseles que busquen atención médica de inmediato si experimentan algún síntoma inusual, incluyendo los síntomas de trombosis enumerados más arriba. Reserve el tofacitinib para el tratamiento de la colitis ulcerosa en pacientes cuyo tratamiento no ha resultado eficaz o que no toleran los bloqueadores del factor de necrosis tumoral (FNT). Evite tofacitinib en pacientes que puedan tener un riesgo más alto de trombosis. Al tratar la colitis ulcerosa, use tofacitinib en la dosis eficaz más baja y limite el uso de 10 mg dos veces al día a la duración más corta necesaria (para obtener información sobre otras recomendaciones consulte la información adicional para profesionales de atención médica).

Cuando la FDA aprobó tofacitinib por primera vez en 2012, exigimos un ensayo clínico postcomercialización en pacientes con AR que tomaban metotrexato como tratamiento de base con el objetivo de evaluar el riesgo de eventos cardíacos, cáncer e infecciones. El ensayo clínico está estudiando dos dosis diferentes de tofacitinib (5 mg dos veces al día, que es la dosis aprobada actualmente para la AR, y una más alta, 10 mg dos veces al día) en comparación con un bloqueador del FTN. Un análisis provisorio de los resultados del ensayo clínico reveló un aumento en la ocurrencia de coágulos de sangre y de muerte en pacientes tratados con tofacitinib 10 mg dos veces al día en comparación con pacientes tratados con tofacitinib 5 mg dos veces al día o un bloqueador del FNT. Tomando como base estos resultados, el tratamiento con 10 mg dos veces al día fue interrumpido y se les permitió a los pacientes continuar el tratamiento con 5 mg dos veces al día.

Este ensayo clínico de seguridad está en curso. Los pacientes del grupo de 5 mg dos veces al día y del grupo de bloqueador del FNT continúan siendo evaluados. La FDA volverá a evaluar estas cuestiones de seguridad cuando se haya completado el ensayo y se cuente con datos definitivos y verificados.

Publicaremos actualizaciones para el público cuando haya información adicional disponible.

Los resultados provisorios del ensayo clínico, a enero de 2019, han identificado lo siguiente:

- 19 casos de coágulos de sangre en el pulmón en 3.884 años-paciente de seguimiento en pacientes que recibieron tofacitinib 10 mg dos veces al día, comparado con 3 casos en 3.982 años-paciente en pacientes que recibieron bloqueadores del FNT
- 45 casos de muerte por cualquier causa en 3.884 años-paciente de seguimiento en pacientes que recibieron tofacitinib 10 mg dos veces al día, comparado con 25 casos en 3.982 años-paciente en pacientes que recibieron bloqueadores del FNT

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

Reacciones Adversas e Interacciones

Carfilzomib (Kyprolis ▼): recordatorio del riesgo de eventos cardíacos potencialmente fatales (*reminder of risk of potentially fatal cardiac events*)

MHRA

Drug Safety Update, 2019;13 (1): 3

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/carfilzomib-kyprolis-reminder-of-risk-of-potentially-fatal-cardiac-events>

Traducido por Salud y Fármacos

La terapia anticancerígena con carfilzomib se ha asociado con casos de paro cardíaco, insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio, incluso en pacientes sin trastornos cardíacos preexistentes. Monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas de trastornos cardíacos antes y durante la exposición al carfilzomib.

Consejos para los profesionales de la salud:

- Se han notificado casos de paro cardíaco, insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio, incluyendo casos fatales, en pacientes que reciben terapia contra el cáncer con carfilzomib; no todos los casos ocurrieron en pacientes con un trastorno cardíaco preexistente.
- Vigile a los pacientes para detectar signos y síntomas de trastornos cardíacos antes y durante el tratamiento con carfilzomib.
- Suspenda el carfilzomib si se producen eventos cardíacos graves o potencialmente mortales; puede considerar reiniciar el tratamiento a una dosis más baja una vez que la condición esté controlada y el paciente esté funcionalmente estable.
- Reporte cualquier sospecha de reacciones adversas a medicamentos (RAM) asociadas con carfilzomib a través del Plan de la Tarjeta Amarilla.

Recordatorio de riesgo de eventos cardíacos con carfilzomib

Carfilzomib está indicado en combinación con lenalidomida y dexametasona o dexametasona sola para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.

Carfilzomib se ha asociado con la aparición de insuficiencia cardíaca o su empeoramiento, la disminución de la fracción de eyección, pericarditis, fibrilación auricular, taquicardia, isquemia miocárdica e infarto de miocardio; consulte la sección 4.4 del resumen de características del producto. Ha habido muertes por paro cardíaco durante las 24 horas post administración de carfilzomib, y también se han informado muertes posteriores por insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio.

Recientemente, la Agencia Reguladora de Productos Sanitarios (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency MHRA) recibió un informe de un forense tras la muerte por paro cardíaco de un hombre que recibió carfilzomib, ciclofosfamida y dexametasona en un ensayo clínico. El Comité Asesor de Expertos en Farmacovigilancia de la Comisión de Medicamentos Humanos consideró el perfil de seguridad de carfilzomib y los riesgos de reacciones cardíacas. El Comité informó que las advertencias sobre los riesgos en la información del producto de carfilzomib son claras, pero enfatizó la necesidad de que los prescriptores recuerden el riesgo.

Reino Unido sospecha reacciones adversas a medicamentos

En 2018, se distribuyeron aproximadamente 22.000 viales de carfilzomib en Reino Unido, lo que significa que la exposición estimada en Reino Unido desde su lanzamiento sería de 84.000 viales [1].

Entre 2013 y hasta julio de 2019, se habían identificado en el Reino Unido 5 casos de insuficiencia cardíaca, 5 de arritmia, 3 de paro cardíaco, 2 de pericarditis, 2 de insuficiencia ventricular

izquierda y 5 de infarto de miocardio, de los cuales 6 fueron mortales (incluido el caso reportado por el médico forense), tanto en el entorno postcomercialización como en participantes en ensayos clínicos que recibieron carfilzomib. Algunos de estos pacientes no informaron trastornos cardíacos preexistentes.

Recordatorio de consejos para minimizar el riesgo.

El riesgo de insuficiencia cardíaca con carfilzomib aumenta en pacientes de edad avanzada (personas mayores de 75 años) y en pacientes asiáticos.

Aunque se requiere una hidratación adecuada antes de comenzar el tratamiento (ver Resumen de las Características del Producto), todos los pacientes deben ser monitoreados para detectar evidencia de sobrecarga de volumen, especialmente los pacientes con riesgo de insuficiencia cardíaca.

Los pacientes con insuficiencia cardíaca marcada o grave (New York Heart Association [NYHA] Clase III y IV), antecedentes recientes de infarto de miocardio (en los últimos 4 meses) y los pacientes con angina o arritmias no controladas deben someterse a una evaluación médica exhaustiva antes de comenzar el tratamiento con carfilzomib. Se debe prestar especial atención al control de la presión arterial y al manejo de líquidos, y durante el tratamiento los pacientes deben recibir un seguimiento estricto.

Suspenda carfilzomib si se producen eventos cardíacos graves o potencialmente mortales. Se puede considerar el reinicio del tratamiento con una dosis más baja, una vez que se controla la afección y el paciente es funcionalmente estable.

También se ha informado hipertensión pulmonar en pacientes tratados con carfilzomib y se debe evaluar a los pacientes según corresponda.

Referencia

Data derived from IQVIA MIDAS, 01/2018-12/2018, and analysed by the MHRA, May 2019.

Mavyret, Zepatier y Vosevi. La FDA advierte sobre la ocurrencia poco común de daños hepáticos graves con el uso de los medicamentos Mavyret, Zepatier y Vosevi contra la hepatitis C en algunos pacientes con enfermedad hepática avanzada

FDA, 28 de Agosto de 2019

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/la-fda-advierte-sobre-la-ocurrencia-poco-comun-de-danos-hepaticos-graves-con-el-uso-de-los>

La FDA ha recibido informes de que el uso de Mavyret (glecaprevir y pibrentasvir), Zepatier (elbasvir/grazoprevir) o Vosevi (sofosbuvir +velpatasvir +voxilaprevir) en el tratamiento de hepatitis C crónica en pacientes con deficiencia moderada a grave ha resultado en casos poco comunes de empeoramiento de la función o insuficiencia hepática. Todos estos medicamentos contienen un inhibidor de la proteasa del virus de la hepatitis C (VHC) y no están indicados para pacientes con deficiencia hepática de moderada a grave. En la mayoría de los pacientes, los síntomas se resolvieron o el nuevo empeoramiento de la función hepática mejoró tras la interrupción del medicamento. Estos medicamentos se han utilizado ampliamente y son seguros y

eficaces en pacientes con deficiencia hepática leve o sin deficiencia hepática.

En muchos de los casos reportados, la insuficiencia hepática ocurrió en pacientes que tenían indicios y síntomas de deficiencia hepática moderada a grave (de la clase B o C de la escala Child-Pugh) u otros problemas hepáticos graves y no deberían haber sido tratados con estos medicamentos. En algunos casos, se reportó que los pacientes no tenían cirrosis o era una cirrosis compensada con una leve deficiencia hepática (de la clase A de la escala Child-Pugh) a pesar de tener evidencia de que al inicio poseían una disminución de plaquetas o un aumento de la presión en la vena porta que transporta la sangre desde los órganos digestivos al hígado. Además, algunos casos tenían otros factores de riesgo preexistentes significativos, como cáncer de hígado, abuso de alcohol o enfermedades graves asociadas con problemas hepáticos serios. Estos factores pueden haber contribuido al empeoramiento clínico de la función o a la insuficiencia hepática durante el tratamiento con estos medicamentos contra la hepatitis C. En la mayoría de los casos, la insuficiencia hepática o la descompensación ocurrieron dentro de las primeras cuatro semanas de haber iniciado el tratamiento. Continuaremos con el monitoreo de esta inquietud de seguridad y comunicaremos al público cualquier información nueva cuando esté disponible.

La FDA ha aprobado Mavyret, Zepatier y Vosevi para el tratamiento de la hepatitis C crónica en pacientes sin deficiencia hepática o con deficiencia hepática leve (de la clase A de la escala Child-Pugh). Los estudios clínicos en pacientes con cirrosis compensada o deficiencia hepática leve (de la clase A de la escala Child-Pugh) han demostrado que estos medicamentos son bien tolerados y altamente eficaces. Estos medicamentos reducen la cantidad del VHC en el cuerpo al evitar su multiplicación, lo que con el tiempo ocasiona la eliminación del virus del cuerpo, o a la cura del VHC, pudiendo evitar o limitar el daño hepático debido al VHC. El VHC es una enfermedad contagiosa y sin tratamiento, puede conllevar problemas hepáticos graves, incluyendo cirrosis, cáncer de hígado y la muerte. Cuando se prescriben según lo indicado, estos medicamentos continúan siendo seguros y eficaces.

Los profesionales de atención médica deben continuar recetando Mavyret, Zepatier o Vosevi según las indicaciones de la información de prescripción para pacientes sin deficiencia hepática o con deficiencia hepática leve (de la clase A de la escala Child-Pugh). Evalúe la severidad de la enfermedad hepática al inicio y monitoree de cerca al paciente para detectar indicios y síntomas de empeoramiento de la función hepática, como aumento de las enzimas hepáticas, ictericia, ascitis, encefalopatía y sangrado de las varices esofágicas. La evaluación de la enfermedad hepática al inicio y un monitoreo cercano son especialmente importantes en aquellos pacientes con problemas hepáticos o factores de riesgo significativos preexistentes, como carcinoma hepatocelular o abuso de alcohol, que también pueden contribuir al empeoramiento clínico de la función o insuficiencia hepáticas durante el tratamiento. Discontinúe estos medicamentos en pacientes que desarrollan indicios y síntomas de descompensación hepática o según las indicaciones clínicas. Mavyret y Zepatier no deben recetarse a pacientes con antecedentes de descompensación hepática previa. Vosevi está indicado para pacientes en quienes han fracasado otros

tratamientos contra el VHC y no se recomienda para pacientes con cualquier antecedente de descompensación hepática a menos que los beneficios superen el riesgo de daño hepático, insuficiencia hepática o muerte.

Los pacientes deben tener presente que el riesgo de daño hepático grave es poco común. Sin embargo, debe contactar a su profesional de atención médica de inmediato si presenta fatiga, debilidad, pérdida de apetito, náusea y vómitos, ojos o piel amarillos o heces de color claro, ya que pueden ser indicios de daño hepático. Si tiene deficiencia hepática u otros factores de riesgo preexistentes que pueden empeorar la función hepática como antecedentes de abuso de alcohol, usted debe hablar con su profesional de atención médica acerca de los riesgos y beneficios del medicamento. No deje de tomar estos medicamentos sin primero hablar con su profesional de atención médica porque detener el tratamiento en forma precoz puede hacer que el tratamiento sea inadecuado, lo que puede permitir que el VHC regrese. Con el tiempo, esto podría resultar en la progresión a una enfermedad hepática grave y sus complicaciones, que incluyen cirrosis, cáncer de hígado y la muerte. Estos medicamentos se han utilizado ampliamente y son seguros y eficaces en pacientes sin deficiencia hepática o en aquellos con deficiencia hepática leve, para quienes sí están indicados.

Hemos identificado 63* casos de empeoramiento de la función hepática, llamada descompensación hepática, con los regímenes de Mavyret, Zepatier y Vosevi para el tratamiento de la hepatitis C. Algunos de estos casos derivaron en insuficiencia hepática y la muerte. La mayoría de estos pacientes tenían deficiencia hepática moderada a grave y no deberían haber sido recetados estos medicamentos. Este número incluye solo los casos presentados ante la FDA o los que se encuentran en la bibliografía médica, por lo que es posible que existan casos adicionales que desconocemos (consulte el Resumen de datos). En 2018, se estima que dispensaron en farmacias minoristas y en farmacias de pedidos por correo o especializadas 72.000 recetas de Mavyret, Zepatier o Vosevi para pacientes ambulatorios de EE UU.

Terapia de reemplazo hormonal (TRH): más información sobre el mayor riesgo de cáncer de seno y su persistencia después de la interrupción del TRH (*Hormone replacement therapy (HRT): further information on the known increased risk of breast cancer with HRT and its persistence after stopping*) MHRA, 30 de agosto de 2019

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/hormone-replacement-therapy-hrt-further-information-on-the-known-increased-risk-of-breast-cancer-with-hrt-and-its-persistence-after-stopping#new-study-on-the-increased-risk-of-breast-cancer-with-hrt>

Traducido por Salud y Fármacos

Nuevos datos han confirmado que el riesgo de cáncer de seno aumenta durante el uso de todos los tipos de la TRH, excepto los estrógenos vaginales, y también han demostrado que el exceso de riesgo de cáncer de seno persiste, por más tiempo de lo que se pensaba anteriormente, tras suspender la TRH. En la próxima cita de rutina, los prescriptores de la TRH deben hablar con las mujeres que la usan sobre su riesgo total actualizado.

Consejos para profesionales de la salud:

- Un nuevo metaanálisis de más de 100.000 mujeres con cáncer de seno ha demostrado que el riesgo excesivo de cáncer de seno por la TRH sistémica persiste más de 10 años después de su interrupción; el aumento total del riesgo de cáncer de mama asociado al TRH es, por lo tanto, más alto al estimado anteriormente.
- Los prescriptores de TRH deben compartir con las mujeres que usan o están considerando comenzar TRH la nueva información sobre el riesgo de cáncer de seno en su próxima cita de rutina.
- Prescriba TRH solo para aliviar los síntomas posmenopáusicos que afectan negativamente la calidad de vida y revise regularmente a los pacientes que usan la TRH para asegurarse de que la usan durante el menor tiempo y en la dosis más baja.
- Recuerde a las usuarias actuales, y a las que han utilizado TRH, que estén atentas a los signos de cáncer de seno y aliéntelas a que asistan a los exámenes de detección de cáncer de seno.

Nuevo estudio sobre el mayor riesgo de cáncer de seno por la TRH

La terapia de reemplazo hormonal sistémica (TRH) se toma por vía oral o se aplica debajo o a través de la piel (como geles o parches [transdérmicos]) para el alivio de los síntomas vasomotores u otros relacionados con la menopausia. Para las mujeres con un útero intacto, normalmente se agrega un progestágeno al estrógeno para la prevención de efectos endometriales adversos como la hiperplasia y el cáncer.

El 29 de agosto de 2019, se publicó en The Lancet [1] un nuevo metaanálisis del Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (Grupo de colaboración sobre factores hormonales en el cáncer de mama). El análisis incluyó 108.647 casos de cáncer de seno involucrados en estudios prospectivos. El estudio hizo el seguimiento a largo plazo de las mujeres que no usaron la TRH y aquellas que descontinuaron la TRH, principalmente a principios de la década de 2000. Entre las mujeres con información completa, la duración media del uso de TRH fue de 10 años entre las usuarias actuales y de 7 años entre las exusuarias.

Los descubrimientos clave del estudio se proporcionan en este artículo. Se solicita a los prescriptores que discutan la nueva información sobre el riesgo de cáncer de seno con las mujeres que usan o piensan usar HRT en su próxima cita de rutina. La MHRA también ha hecho está recomendación a los profesionales de la salud a través de una alerta a través del Sistema Central de Alertas.

Resultados clave:

- Todas las formas de TRH sistémica se asocian con un exceso significativo de la incidencia de cáncer de seno, independientemente del tipo de estrógeno o progestágeno, o de la vía de administración (oral o transdérmica).
- Hay poco o ningún aumento de riesgo cuando se está utilizando o se ha utilizado durante menos de un año; sin embargo, existe un mayor riesgo con el uso de la TRH por más de un año.
- El riesgo de cáncer de seno aumenta aún más con la mayor duración del uso de la TRH.
- El riesgo de cáncer de seno es menor después de suspender la TRH que durante su uso, pero durante más de 10 años sigue siendo superior en las ex usuarias de TRH que en las mujeres que nunca han usado la TRH.

- El riesgo de cáncer de seno es mayor para la TRH combinada de estrógeno y progestágeno que para la TRH con estrógenos solos
- Para las mujeres que usan la TRH por períodos similares, el número total de cánceres de seno relacionados con la TRH a la edad de 69 años es similar, ya sea que la TRH se inicie en sus 40 o 50 años.
- El estudio no encontró evidencia de riesgo de cáncer de seno con el uso de dosis bajas de estrógeno aplicadas directamente a través de la vagina para tratar los síntomas locales.

Estimaciones de la cantidad de casos adicionales de cáncer de seno por cinco años de uso de TRH a partir del momento de la menopausia

En el Reino Unido, aproximadamente 1 de cada 16 personas que nunca usaron la TRH (aproximadamente 63 por 1000) serán diagnosticadas con cáncer de seno entre las edades de 50 años y 69 años.

Entre las mujeres de peso promedio que comienzan a usar la TRH sistémica cuando inician la menopausia en sus 40 o 50 años, y continúan durante cinco años, el número adicional de casos de cáncer de mama a la edad de 69 años que se ha estimado a partir del estudio [1] es:

- Alrededor de 1 caso adicional por cada 200 mujeres (que corresponde a aproximadamente 5 casos adicionales por cada 1000 mujeres) que usan la TRH solo con estrógenos.
- Alrededor de 1 caso adicional por cada 70 mujeres (que corresponde a aproximadamente 14 casos adicionales por cada 1000 mujeres) que usan estrógeno combinado con progestágeno durante parte de cada mes (TRH secuencial o cíclica).
- Alrededor de 1 caso adicional por cada 50 mujeres (que corresponde a aproximadamente 20 casos adicionales por cada 1000 mujeres) que usan estrógenos combinados con progestágeno diariamente (TRH continua).

El número de casos adicionales hasta la edad de 69 años es aproximadamente el doble de estos valores para las mujeres que usan TRH sistémica durante 10 años en comparación con aquellas que usan TRH durante cinco años.

En el cuadro 1 se proporciona un resumen de los números de cánceres de seno relacionados con la TRH estimados a partir del nuevo estudio, junto con otros riesgos y beneficios del uso de la TRH. El Cuadro 1 está disponible en <https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5d680409e5274a1711fbc65a/Table1.pdf>

Efecto sobre el riesgo según el tipo de TRH

Todos los tipos de TRH oral o transdérmica se asocian con un exceso significativo de incidencia de cáncer de seno. El riesgo relativo de cáncer de seno en las mujeres que toman TRH es mayor para la TRH combinada de estrógeno-progestágeno que para la TRH de estrógeno solo, en comparación con las mujeres que nunca han usado la TRH. El riesgo de cáncer de seno para las mujeres que usan estrógenos combinados con progestágenos durante parte de cada mes (TRH secuencial) es ligeramente más bajo que en las que usan el estrógeno más el progestágeno a diario (TRH continua). Sin embargo, los riesgos no se ven afectados por el tipo de estrógeno o progestágeno, incluyendo la

progesterona, o la ruta por la que se administra la TRH (rutas orales o transdérmicas).

El estudio no encontró evidencia de que el uso de estrógenos aplicados directamente a través de la vagina (usando crema, tabletas o un anillo) para tratar los síntomas locales tuviera un efecto sobre el riesgo de cáncer de seno [1].

Efecto de la edad de inicio de la TRH sobre el riesgo

El riesgo de cáncer de seno depende de muchos factores, incluyendo la edad de la menopausia. Las mujeres que no usan TRH y que experimentan la menopausia entre las edades de 40 y 50 años tienen un riesgo menor de cáncer de seno que las mujeres que experimentan la menopausia a una edad posterior. Sin embargo, en las mujeres que comienzan la TRH a los 40 años, el número de cánceres de seno relacionados con la TRH diagnosticados a los 69 años es similar al de las mujeres que usan la TRH durante un período similar a partir de los 50 años. Esto se debe a que las mujeres que experimentan la menopausia a sus 40 años permanecen más tiempo como usuarias de la TRH y como ex usuarias antes de los 69 años.

No se sabe si el mayor riesgo de cáncer de seno por el uso de la TRH es similar para las mujeres que toman la TRH después de una menopausia prematura (menores de 40 años), o cómo su riesgo puede verse afectado por cualquier afección subyacente.

Efecto de la duración del uso de TRH sobre el riesgo de cáncer de seno

El riesgo de cáncer de seno aumenta con la duración del uso de la TRH. Para todos los tipos de TRH, los riesgos relativos de cáncer de seno son mayores para las mujeres que usan la TRH durante 5 años o más que para aquellas que la usan durante 1 a 4 años. El número de casos adicionales de cáncer de seno hasta la edad de 69 años en mujeres que toman la TRH se duplica aproximadamente con 10 años de uso de TRH en comparación con el uso durante 5 años (tanto para las TRH combinadas de estrógeno y progestágeno como para las que solo usan estrógeno).

Parece que hay poco o ningún aumento en el riesgo de cáncer de seno para las usuarias actuales o pasadas de TRH por menos de 1 año.

Recordatorio para los prescriptores sobre las recomendaciones de uso de TRH

La TRH solo debe iniciarse para el alivio de los síntomas posmenopáusicos que afectan negativamente la calidad de vida y debe continuarse siempre que el beneficio en el alivio de los síntomas de la menopausia supere los riesgos asociados con el uso de la TRH.

En todos los casos, debe realizarse una evaluación cuidadosa de todos los riesgos y beneficios antes de iniciar su uso. Estos deben reevaluarse regularmente durante el uso, ya que la necesidad de tratamiento y el riesgo de efectos adversos cambian con el tiempo.

En el Cuadro 1 se incluye un resumen de los números de cánceres de seno relacionados con la TRH estimados a partir del nuevo estudio [1], y hay un resumen de otros riesgos y beneficios clave del uso de la TRH.

El Cuadro 2 (Ver en <https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5d680384ed915d53b8ebdba7/table2.pdf>) proporciona estimaciones revisadas de los riesgos relativos y absolutos de cáncer de seno por cada 1000 mujeres con 5 o 10 años de uso de TRH a partir de 50 años. Estas estimaciones se han realizado con los datos de este nuevo estudio. El cuadro también recuerda los riesgos relativos y absolutos por cada 1000 mujeres de otros riesgos y beneficios clave en términos de reducción del riesgo de fracturas.

Asesorar a las pacientes sobre la información actualizada sobre el riesgo de cáncer de seno con TRH

Los prescriptores de la TRH deben discutir los riesgos actualizados de cáncer de seno con las mujeres que usan TRH en su próxima cita de rutina.

¿Qué puede hacer una mujer para reducir su riesgo?

- Usar la TRH por el menor tiempo posible ayudará a reducir el riesgo general.
- No hay riesgos médicos con la interrupción de la TRH, pero los síntomas pueden reaparecer, especialmente si la TRH se detiene repentinamente. La interrupción gradual del tratamiento puede ayudar a reducir las posibilidades de que esto ocurra.
- Las dosis bajas de estrógenos vaginales no parecen aumentar el riesgo de cáncer de seno para las mujeres en quienes esta es una opción terapéutica.

La MHRA ha producido una hoja de información para mujeres (Ver en <https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5d68d0e340f0b607c6dcb697/HRT-patient-sheet-3008.pdf>) para ayudar a los profesionales de la salud a asesorar sobre el riesgo de cáncer de seno por la TRH con información actualizada (también se proporciona una versión con letra grande). Esta hoja puede usarse en discusiones con mujeres sobre los riesgos de la TRH. Se espera que los profesionales de la salud utilicen esta hoja junto con el Cuadro 1, que proporciona estimaciones de beneficios y riesgos para las mujeres que usan TRH durante 5 años y 10 años.

Se debe alentar a los pacientes a leer el prospecto de información para el paciente que acompaña a la TRH, ya que esto proporciona información sobre otros efectos secundarios e instrucciones de uso.

Referencias

1. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *The Lancet*. Published August 29, 2019.

El uso de antihipertensivos IECA o ARA-2 en conjunto con espironolactona, incrementa el riesgo de presentar hipercalcemia

Instituto de Salud Pública de Chile, 12 de septiembre de 2019
<http://www.ispch.cl/sites/default/files/comunicado/2019/09/12-09-2019%20EI%20uso%20de%20antihipertensivos%20IECA%20%20ARA-2.....-.pdf>

La hipercalcemia es una complicación que puede producirse durante el tratamiento con espironolactona y puede poner en riesgo la salud y la vida del paciente. El uso concomitante de otros medicamentos capaces de incrementar los niveles plasmáticos de potasio, como los antihipertensivos IECA y ARA-2, aumenta el riesgo, por lo que, en lo posible, debe evitarse su uso simultáneo, o bien, monitorizar estrechamente los niveles plasmáticos de potasio. Adicionalmente, se debe advertir al paciente en tratamiento con espironolactona, que debe cuidar su ingesta de potasio, evitando, sobre todo, los sustitutos de la sal.

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

La FDA advierte a los consumidores sobre los peligrosos y potencialmente mortales efectos secundarios de Miracle Mineral Solution (solución mineral milagrosa)

FDA, 12 de agosto de 2019

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/la-fda-advierte-los-consumidores-sobre-los-peligrosos-y-potencialmente-mortales-efectos-secundarios>

La FDA advierte a los consumidores que no compren ni beban un producto que se vende en línea como tratamiento médico, debido a un aumento en las denuncias de problemas de salud con los que se ha asociado.

Desde 2010, la FDA ha estado advirtiendo a los consumidores sobre los peligros de la llamada solución mineral milagrosa o maestra, suplemento mineral milagroso, MMS (siglas en inglés), protocolo de dióxido de cloro (CD, por sus siglas en inglés), o solución de purificación de agua (WPS, por sus siglas en inglés), y otros productos similares. La solución mineral milagrosa no ha sido aprobada por la FDA para ningún uso, pero estos productos continúan promoviéndose en las redes sociales como remedios para tratar el autismo, el cáncer, el VIH/SIDA, la hepatitis y la gripe, entre otras enfermedades. Sin embargo, la solución, cuando se mezcla, se convierte en un peligroso blanqueador que ha causado efectos secundarios graves y potencialmente mortales.

“El proceso de aprobación de medicamentos de la FDA asegura que los pacientes reciban productos farmacéuticos seguros y eficaces.

La solución mineral milagrosa y otros productos similares no están aprobados por la FDA, e ingerirlos es lo mismo que beber lejía. Los consumidores no deben usar estos productos y los padres no deben darlos a sus hijos, por ningún motivo”, advirtió el Dr. Ned Sharpless, M.D., delegado interino de la FDA. “La FDA continuará siguiendo la pista de quienes vendan este peligroso producto, y tomará las medidas coercitivas correspondientes contra aquellos que intenten evadir los controles de la FDA y comercializar productos sin aprobar y potencialmente peligrosos para el público estadounidense. Nuestra prioridad absoluta es proteger al público de los productos que ponen en riesgo su salud, y enviaremos un mensaje fuerte y claro de que estos productos pueden causar daños graves”.

Los sitios de internet que venden MMS describen el producto como un líquido que contiene un 28% de clorito de sodio en agua destilada. Las instrucciones del producto indican a los consumidores que mezclen la solución de clorito de sodio con ácido cítrico —como el jugo de limón, ya sea real o común— u otro tipo de ácido antes de beberla. En muchos casos, el clorito de sodio se vende junto con un “activador” de ácido cítrico. Al agregarse el ácido, la mezcla se convierte en dióxido de cloro, un poderoso agente blanqueador.

Recientemente, la FDA recibió nuevas denuncias de personas que experimentaron vómito intenso, diarrea severa, y una presión arterial baja potencialmente mortal causada por la deshidratación y fallos hepáticos fulminantes después de beber estos productos. La FDA no tiene conocimiento de ninguna prueba científica que respalde la seguridad o eficacia de la MMS, a pesar de las afirmaciones de que la solución es antimicrobiana, antiviral y antibacteriana. La FDA aconseja a los consumidores que hablen con un profesional de la salud sobre el tratamiento de enfermedades o afecciones médicas.

Mujeres y ancianos en mayor riesgo de interacciones peligrosas de medicamentos (*Women and elderly at higher risk of dangerous drug interactions*)

News at IU Bloomington, 12 de agosto de 2019

<https://news.iu.edu/stories/2019/08/iub/releases/12-drug-interaction-risk-study.html>

Traducido por Salud y Fármacos

Una revisión del sistema de salud brasileño encontró que las mujeres tenían un riesgo 90% mayor de haber recibido combinaciones de recetas que se sabe que interactúan de forma peligrosa.

Un nuevo estudio dirigido por investigadores de la Universidad de Indiana (UI) descubrió que las mujeres y los adultos mayores que usan múltiples medicamentos de venta con receta son significativamente más propensos a recibir píldoras cuya combinación produce efectos secundarios peligrosos.

El análisis, realizado en el sistema de salud brasileño y publicado recientemente en la revista *npj Digital Medicine*, reveló que las mujeres tienen un 60% más de riesgo de reacciones adversas que los hombres, y un aumento del 90% en el riesgo de recibir medicamentos cuya interacción produce reacciones peligrosas. Entre las personas mayores, una de cada cuatro personas mayores de 55 años a las que recetaron múltiples medicamentos recibió medicamentos con una interacción, llegando a una de cada tres para las edades de 70 a 79 años.

Se descubrieron un total de 181 combinaciones de medicamentos prescritos en contra las recomendaciones. Estos medicamentos, ampliamente conocidos por interactuar peligrosamente, se administraron a 15.527 personas de la población en estudio, incluyendo 5.000 que obtuvieron combinaciones de medicamentos que causan complicaciones graves que probablemente requieran atención médica.

"Estos resultados son sorprendentes, incluso impactantes, ya que no es ningún secreto que estos medicamentos no se deben recetar en combinación", dijo Luis Rocha, profesor de la Facultad de

Información, Informática e Ingeniería de UI y autor principal del estudio "Esperábamos un riesgo elevado en los ancianos, ya que usan más medicamentos, pero no tan alto. El sesgo de género fue completamente inesperado".

Según el Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE UU, anualmente, aproximadamente una de cada tres visitas al hospital se relaciona con efectos de los medicamentos, incluyendo reacciones adversas a los medicamentos. Otro análisis de reacciones adversas a los medicamentos realizado en Ontario, Canadá, situó el costo de estos incidentes en casi US\$12 millones por año, o US\$1 per cápita, solo para esa provincia. Los autores del estudio dirigido por UI estiman que en otros países, como EE UU, los costos per cápita podrían ser hasta siete veces más altos.

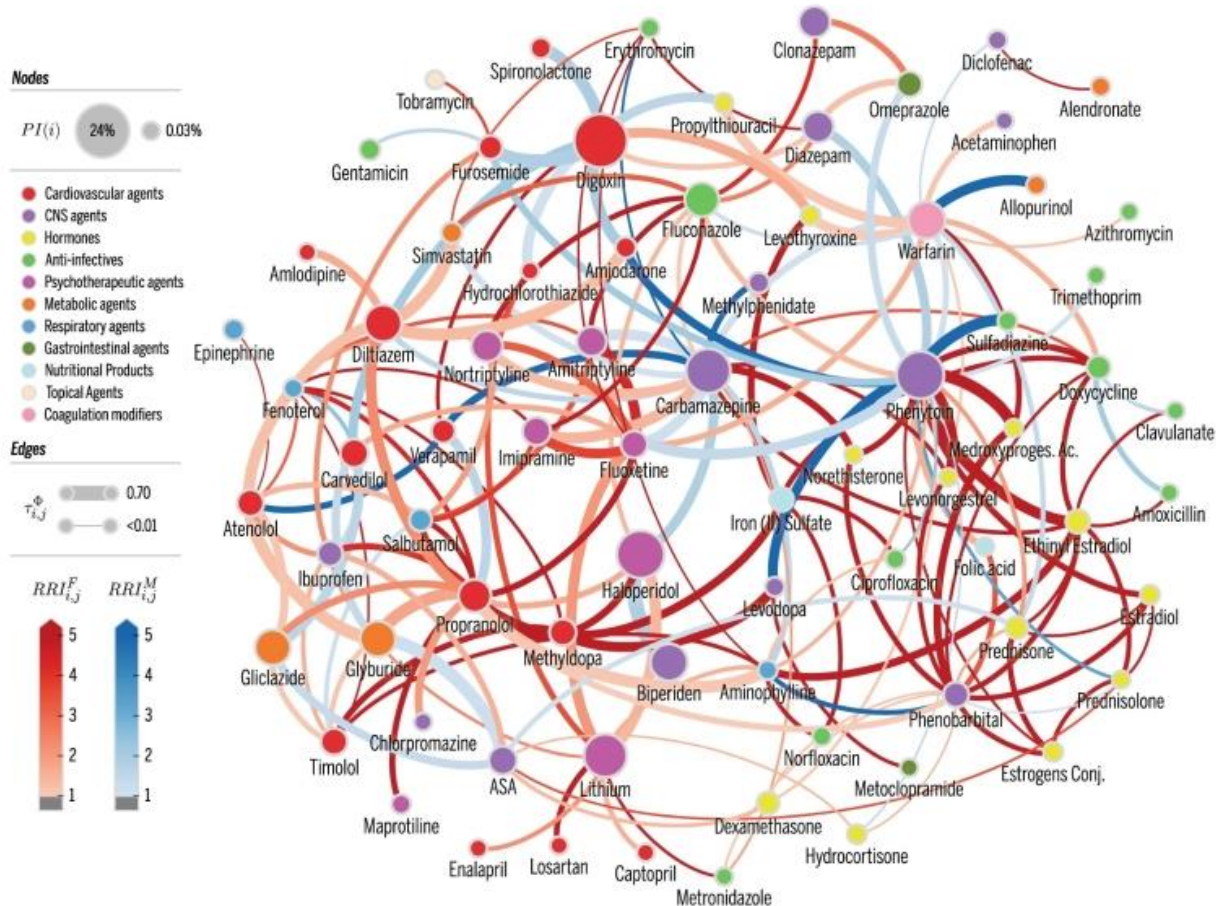
El nuevo análisis se basa en los registros de salud de Blumenau, una ciudad en Brasil con una población de aproximadamente 334.000 personas. Durante un análisis general de las interacciones farmacológicas entre la población de la ciudad los investigadores tropezaron con disparidades en la atención basadas en el género y la edad. Este estudio se realizó en colaboración con investigadores de la Universidad Regional de Blumenau, quienes desarrollaron el sistema de historias clínicas de la ciudad. Un estudiante de doctorado que trabajaba en ese momento en el laboratorio de Rocha, Rion Brattig Correia, dirigió previamente el laboratorio que creó el sistema.

Los medicamentos que se recetaron con mayor frecuencia en combinaciones peligrosas eran medicamentos estándar, como omeprazol, un medicamento que se usa frecuentemente para la acidez estomacal entre cuyas marcas se incluye Prilosec; fluoxetina, un antidepresivo que se conoce con el nombre comercial de Prozac; e ibuprofeno, un analgésico común, así como algunos medicamentos menos comunes, como la eritromicina, un antiinfeccioso.

Los investigadores tuvieron cuidado en controlar otros factores que podrían ocasionar un mayor riesgo de combinaciones peligrosas de medicamentos, como los adultos mayores que toman más medicamentos de venta con receta, dijo Rocha. Por ejemplo, el estudio comparó los medicamentos recetados a pacientes mayores con una selección aleatoria de medicamentos de uso frecuente entre adultos mayores, para mostrar que las combinaciones peligrosas de medicamentos realmente ocurrieron a una tasa mayor en la vida real en comparación con el modelo aleatorio.

Aunque la investigación no exploró la causa del mayor riesgo de interacciones de medicamentos, uno de los factores contribuyentes podría ser la falta de opciones para ciertas dolencias en el sistema público de salud de Brasil, agregó Rocha. Las mujeres tienden a recibir más antidepresivos, por ejemplo, y las opciones de tratamiento que tienen menos interacciones son más caras y no están disponibles en el sistema de salud pública. Del mismo modo, los adultos mayores tienden a usar más medicamentos para controlar el colesterol, otro tipo de medicamento con pocas opciones públicas que se encuentra a menudo en combinaciones peligrosas.

Una visualización de datos que muestra la red de interacciones farmacológicas en las personas a las que se les recetaron múltiples medicamentos.



Esta visualización de datos muestra la red de interacciones farmacológicas entre personas a las que se recetaron múltiples medicamentos. Las líneas rojas conectan combinaciones de medicamentos de mayor riesgo entre las mujeres. Las líneas azules conectan combinaciones de medicamentos de mayor riesgo entre los hombres.

"Podría ser simplemente que no exista otra opción, por lo que los médicos consideran que el tratamiento justifica los riesgos", dijo Rocha. "O algunos médicos simplemente pueden desconocer los peligros".

Los investigadores tienen la esperanza de que el trabajo pueda influir en la política de salud de Brasil, agregó Correia, incluyendo el aumento de las opciones de medicamentos disponibles en el sector público para personas mayores y mujeres. Correia quiere profundizar en los resultados para conocer las causas más profundas de estos prejuicios contra las mujeres y los adultos mayores.

"Los médicos y otras profesiones del cuidado de la salud en todas partes necesitan comprender el papel del género y la edad en el riesgo de interacciones peligrosas de los medicamentos para sus pacientes", dijo. "Esperamos que estos resultados aumenten esta conciencia".

Otros investigadores que han contribuido a este documento son Luciana P. de Araújo Kohler y Mauro M. Mattos de la Universidad Regional de Blumenau.

Interacciones adversas de alimentos y medicamentos: tipos, su identificación y actualización

Mariano Madurga Sanz, Francisco Sánchez Muniz

An Real Acad Farm 2018, 84(2): 216-225.

<http://www.analesranf.com/index.php/aranf/article/view/1891/1867>

RESUMEN: En esta publicación se revisan aspectos centrales a considerar sobre los diferentes tipos de interacciones entre alimentos y/o nutrientes y fármacos. En la investigación clínica de un nuevo medicamento se deben estudiar las posibles interacciones con alimentos tanto fisicoquímicas como farmacocinéticas (en la absorción, vías metabólicas, transporte y excreción) y farmacodinámicas, en particular aquellas más relevantes por la gravedad de sus efectos. Sus evidencias deben recogerse y describirse en la información del medicamento (fichas técnicas y prospecto).

Es fundamental que todo paciente en tratamiento con alguno de los fármacos en los que se hayan observado interacciones con alimentos reciba información precisa sobre aquellos alimentos que debe evitar/reducir consumir. El farmacéutico asistencial debe proporcionar esta información, reforzando la transmitida por

el médico prescriptor y la contenida en los prospectos de los medicamentos respectivos.

Por ello, todo esfuerzo que se haga para evitar las interacciones adversas será inútil si no se consigue evitar un episodio fatal. En las tomas de medicamentos por vía oral debe recomendarse su ingestión con agua, en cantidad generosa (un vaso de 200 mL). No se debe recomendar la ingestión con leche o con zumos de frutas, excepto indicación expresa del médico, según el tipo de medicamento. El conocimiento de las interacciones de alimentos

con medicamentos se debe complementar con las actividades de farmacovigilancia. Así, la atenta actuación del profesional sanitario, en general, y del farmacéutico y enfermero, en particular, debe permitir identificar nuevas interacciones con alimentos y evitar las ya conocidas, ya que son los profesionales más cercanos al paciente.

Ver el artículo (acceso libre) en

<http://www.analesranf.com/index.php/aranf/article/view/1891/1867>

Precauciones

Antibióticos. El uso de antibióticos en bebés prematuros tiene efectos duraderos y potencialmente dañinos. Resistencia a los medicamentos, persisten bacterias no saludables en el microbioma intestinal (*Use of antibiotics in preemies has lasting, potentially harmful effects. Drug resistance, unhealthy bacteria persist in gut microbiome*)

Tamara Bhandari

Washington University, School of Medicine at St Louis, September 9, 2019

<https://medicine.wustl.edu/news/antibiotics-in-preemies-has-lasting-potentially-harmful-effects/>

Traducido por Salud y Fármacos

Casi todos los bebés prematuros reciben antibióticos en sus primeras semanas de vida para evitar o tratar infecciones bacterianas potencialmente mortales. Dichos medicamentos salvan vidas, pero según una investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad de Washington en St. Louis, también causan daños colaterales duraderos a las comunidades microbianas en desarrollo en los tractos intestinales de los bebés.

Las consecuencias de la exposición temprana a los antibióticos permanecen un año y medio después de que los bebés hayan abandonado la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN), mostró el estudio. En comparación con los bebés sanos, nacidos a término que se incluyeron en el estudio y que no habían recibido antibióticos, los microbiomas prematuros contenían más bacterias asociadas con la enfermedad, menos especies relacionadas con la buena salud y más bacterias capaces de resistir a los antibióticos.

Los hallazgos, publicados el 9 de septiembre en Nature Microbiology, sugieren que el uso de antibióticos en bebés prematuros debe adaptarse cuidadosamente para minimizar su efecto en el microbioma intestinal, y que hacerlo podría reducir el riesgo de problemas de salud más adelante en la vida.

"El tipo de microbios con mayor probabilidad de sobrevivir al tratamiento con antibióticos no son los que normalmente asociamos con un intestino sano", dijo el autor principal Gautam Dantas, PhD, profesor de patología e inmunología, microbiología molecular e ingeniería biomédica. "La composición de su microbioma intestinal está establecida más o menos a los tres años, y luego se mantiene bastante estable. Entonces, si los microbios no saludables se afianzan temprano en la vida, podrían quedarse por mucho tiempo. Una o dos rondas de antibióticos en las primeras dos semanas de vida podrían seguir siendo importantes cuando la persona tenga 40 años".

Los microbiomas intestinales sanos se han relacionado con un menor riesgo de una variedad de trastornos inmunes y metabólicos, que incluyen enfermedad inflamatoria intestinal, alergias, obesidad y diabetes. Los investigadores ya sabían que los antibióticos afectan la comunidad microbiana intestinal, en niños y adultos, de maneras que pueden ser dañinas. Lo que no sabían era cuánto duraba su efecto.

Para saber si los microbiomas de los bebés prematuros se recuperan con el tiempo, Dantas y sus colegas, incluido el primer autor Andrew Gasparini, PhD, que era un estudiante graduado en el momento en que se realizó el estudio, y los coautores Phillip I. Tarr, MD, Melvin E Carnahan, profesora de pediatría, y Barbara Warner, MD, directora de la División de Medicina del Recién Nacido, analizaron 437 muestras fecales de 58 bebés, desde el nacimiento hasta los 21 meses. Cuarenta y uno de los bebés nacieron alrededor de 2 meses y medio prematuros, y el resto nació a término.

Todos los bebés prematuros habían sido tratados con antibióticos en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN). Nueve recibieron solo un tratamiento, y los otros 32 recibieron un promedio de ocho tratamientos y pasaron aproximadamente la mitad de su tiempo en la UCIN en tratamiento con antibióticos. Ninguno de los bebés a término había recibido antibióticos.

Los investigadores descubrieron que los bebés prematuros que habían recibido un tratamiento intensivo con antibióticos portaban significativamente más bacterias resistentes a los medicamentos en sus microbiomas intestinales a los 21 meses de edad que los bebés prematuros que habían recibido solo un ciclo de antibióticos, o que los recién nacidos a término que no habían recibido antibióticos. La presencia de bacterias resistentes a los medicamentos no necesariamente causó problemas inmediatos para los bebés porque la mayoría de las bacterias intestinales son inofensivas, siempre y cuando permanezcan en el intestino. Pero los microbios intestinales a veces escapan del intestino y viajan al torrente sanguíneo, el tracto urinario u otras partes del cuerpo. Cuando lo hacen, la resistencia a los medicamentos puede hacer que las infecciones resultantes sean muy difíciles de tratar.

Además, al cultivar las bacterias de las muestras fecales tomadas con una separación de ocho a 10 meses, los investigadores descubrieron que las cepas resistentes a los medicamentos presentes en los bebés mayores eran las mismas que se habían establecido desde el principio.

"No eran microbios similares, eran los mismos microbios, lo mejor que podíamos decir", dijo Dantas. "Habíamos abierto una puerta para estos primeros invasores al darles antibióticos, y una vez dentro, no dejaban que nadie los expulsara. Y aunque no demostramos que estos microbios específicos hubieran causado enfermedades en nuestros hijos, este es exactamente el tipo de bacterias que causan infecciones del tracto urinario y del torrente sanguíneo y otros problemas. Entonces, tienes una situación en la que los microbios potencialmente patógenos se están estableciendo temprano en la vida y se quedan".

Otros estudios mostraron que todos los bebés desarrollaron microbiomas diversos a los 21 meses de edad, una buena señal ya que la falta de diversidad microbiana se asocia con trastornos inmunes y metabólicos en niños y adultos. Pero los bebés prematuros que recibieron muchos tratamientos desarrollaron diversos microbiomas más lentamente que los bebés prematuros tratados levemente y los recién nacidos a término. Además, la composición de las comunidades microbianas intestinales era diferente, ya que los bebés prematuros muy tratados tenían menos grupos saludables de bacterias, como las Bifidobacteriaceae, y tipos menos saludables, como las Proteobacterias.

Estos descubrimientos ya han llevado a Warner, que se ocupa de bebés prematuros en la UCIN en el Hospital de Niños de St. Louis, y a sus compañeros neonatólogos a reducir el uso de antibióticos.

"Ahora ya no decimos: 'Comencemos con antibióticos porque es mejor prevenir que curar'", dijo Warner. "Ahora sabemos que existe el riesgo de seleccionar organismos que pueden persistir y generar un riesgo para la salud en la infancia y en la vida adulta". Por lo tanto, somos mucho más juiciosos al iniciar el uso de antibióticos, y cuando comenzamos a tratar bebés con antibióticos, los retiramos tan pronto como se eliminan las bacterias. Todavía tenemos que usar antibióticos, no hay duda de que salvan vidas, pero hemos podido reducir el uso de antibióticos significativamente sin aumentar los resultados adversos para los niños".

Fuente: Gasparrini AJ, Wang B, Sun X, Kennedy EA, Hernandez-Leyva A, Ndao IM, Tarr PI, Warner BB, Dantas G. Metagenomic signatures of early-life hospitalization and antibiotic treatment in the infant gut microbiota and resistome persist long after discharge. *Nature Microbiology*. Sept. 9, 2019. DOI: 10.1038/s41564-019-0550-2

Metadona o tramadol. El análisis retrospectivo revela una asociación significativa entre el consumo de tramadol o metadona y la hipoglucemia, en comparación con otros opioides. (*Retrospective analysis reveals significant association of hypoglycemia with tramadol and methadone in contrast to other opioids*)

Makunts T, Andrew U, Rabia S. Atayee & Ruben Abagyan *Scientific Reports* 2019 (9): 12490 (2019)

<https://www.nature.com/articles/s41598-019-48955-y>

Traducido por Salud y Fármacos

El tramadol es uno de los analgésicos más utilizados en todo el mundo, la Agencia de Control de Drogas de EE UU (la DEA) lo clasifica como de bajo potencial de abuso, y las guías de control

del dolor a menudo lo recomiendan. Su mecanismo de acción para aliviar el dolor se atribuye al agonismo parcial con el receptor opioide μ , la modulación de la nocicepción mediada por la serotonina y la norepinefrina y el antagonismo del receptor de N-metil-D-aspartato, NMDAR. Sin embargo, informes recientes de casos y estudios de casos y controles han detectado una asociación entre el uso de tramadol y la hipoglucemia. La creciente preocupación por el aumento del uso de tramadol y los efectos secundarios inesperados justificaron un análisis comparativo y cuantitativo adicional de las reacciones adversas al tramadol. En este estudio analizamos más de doce millones de informes del Sistema de Informe de Eventos Adversos de la FDA y proporcionamos evidencia de una mayor propensión a la hipoglucemia entre los pacientes que toman tramadol en comparación con los pacientes que toman otros opioides, inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina y medicamentos que afectan la actividad NMDAR. Además, identificamos que, de la cohorte de opioides, solo la metadona se comporta de manera similar al tramadol y se asocia con la hipoglucemia.

VIH. Medicamentos populares contra el VIH hacen que algunas mujeres ganen "en 2 años el peso que habrían aumentado en 10" (*Popular anti-HIV drugs result in '10 years of weight gain in 2 years' for some women*)

Jon Cohen

Sciencemag, 7 de agosto de 2019

https://www.sciencemag.org/news/2019/08/popular-anti-hiv-drugs-result-10-years-weight-gain-2-years-some-women?utm_campaign=news_weekly_2019-08-09&et rid=295682493&et cid=2939944

Traducido por Salud y Fármacos

Un ensayo clínico sudafricano que comparó varias combinaciones de medicamentos contra el VIH ha relacionado dos antirretrovirales (ARV) de uso frecuente con un gran aumento de peso en las mujeres, un promedio de 5 kilogramos por año. Este inesperado aumento de peso, que fue mucho menos pronunciado en los participantes masculinos, ha ocasionado que los investigadores revisen los datos del ensayo para comprender mejor por qué los medicamentos hicieron que las personas aumentaran de peso. Lo que esto significa para los pacientes que no participaron en el ensayo no está claro, pero algunos médicos dicen que serán más cautelosos al recetar la combinación, que aún no está disponible en Sudáfrica, pero es un tratamiento de primera línea en EE UU.

"Algunas de las personas han aumentado tanto de peso que los médicos, al entrar en la sala de espera, ni siquiera han reconocido a sus pacientes", dice Andrew Hill, un estadístico de la Universidad de Liverpool en Reino Unido, y uno de los autores principales del estudio. "La preocupación que tenemos es que no hay signos de estabilización [del aumento de peso], y no sabemos dónde va a terminar".

Las preocupaciones sobre el aumento de peso se han relacionado con muchos ARV. Durante mucho tiempo ha sido difícil distinguir los efectos secundarios de los medicamentos del efecto de "recuperar la salud", que muchas personas experimentan al recuperarse de las infecciones por VIH no controladas. El mayor aumento de peso con el tratamiento a menudo acompaña a la

recuperación más dramática, y a menudo ocurre en las personas en que el VIH ha causado el mayor daño inmune y la mayor pérdida de peso.

El nuevo estudio, que se realizó en Johannesburgo, Sudáfrica, reclutó a poco más de 1.000 participantes infectados por el VIH: todos menos dos eran negros y el 59% eran mujeres. El estudio los asignó al azar a uno de los tres regímenes de tratamiento con tres ARV cada uno. Las mujeres del grupo que recibieron dolutegravir, emtricitabina (FTC) y tenofovir alafenamida (TAF) ganaron un promedio de 10 kilogramos durante 96 semanas, informaron investigadores en la Conferencia Internacional sobre el SIDA en la Ciudad de México el mes pasado. (Los resultados de 48 semanas de datos se publicaron el 24 de julio en *The New England Journal of Medicine*). "Eso equivale a 10 años de aumento de peso en 2 años", dice Hill.

Los hombres que tomaron el mismo régimen de medicamentos, en contraste, ganaron 5 kilogramos después de 48 semanas y luego se estabilizaron. "Este fue un efecto secundario realmente inesperado", dice Francois Venter, médico de la Universidad de Witwatersrand en Johannesburgo que dirigió el estudio.

Un segundo grupo reemplazó TAF con tenofovir, una formulación más antigua que requiere una dosificación mucho más alta y puede causar daño renal y pérdida ósea. El aumento de peso durante las 96 semanas fue modesto en ese grupo: 5 kilogramos en mujeres y 4 kilogramos en hombres. El tercer grupo utilizó el estándar de atención en Sudáfrica, que es tenofovir, FTC, y efavirenz. En ese grupo, las mujeres ganaron 3 kilogramos y los hombres perdieron 2 kilogramos después de 96 semanas. (La FTC no se consideró un factor en el aumento de peso porque se usó en los tres brazos del estudio).

Dolutegravir y TAF, que paralizan las diferentes enzimas que el VIH usa para copiarse a sí mismo, se consideran ARV de última generación y son tratamientos de primera línea en EE UU. En Sudáfrica, dolutegravir se usa ampliamente, pero TAF no. Venter dice que, a diferencia del tenofovir, el TAF no requiere un control costoso de la función renal.

Los nuevos hallazgos han causado una gran preocupación, incluso en EE UU, donde algunos médicos dicen que ahora serán cautelosos al recetar dolutegravir con TAF. "Necesitamos más datos sobre el problema del aumento de peso, dado el posible daño si al aumentar la obesidad aumenta el riesgo de otras enfermedades crónicas", como diabetes, hipertensión y enfermedades cardíacas, dice Rebecca Zash, de Beth, especialista en VIH/ SIDA en Israel Deaconess Medical Center en Boston. Zash, quien también trabaja en Botswana, también dice que esto es especialmente cierto en lugares donde no hay infraestructura para tratar tales enfermedades.

Los investigadores están perplejos por lo que podría estar causando el aumento de peso, y no hay evidencia de que haya ocurrido en poblaciones femeninas fuera de África. En algunos estudios se ha demostrado que dolutegravir aumenta el apetito, pero en otros, el tenofovir se ha relacionado con la pérdida de peso. Una posibilidad, dicen los investigadores, es que el uso de TAF en lugar de tenofovir neutralizó el efecto contrario de dolutegravir.

Parte del aumento podría deberse al efecto de recuperar la salud, dicen representantes de los fabricantes de medicamentos, ViiV Healthcare de Londres y Gilead Sciences, Inc. de Foster City, California. Sin embargo, los voceros de ViiV y Gilead dijeron a Science que la alta incidencia de obesidad femenina en Sudáfrica dificultará la tarea de determinar cuánto del aumento de peso está relacionado con los medicamentos, en comparación con otras causas.

David Piontkowsky, quien dirige la investigación de Gilead sobre los medicamentos que ya están en el mercado, dice que otra "gran advertencia" es que el análisis a las 96 semanas incluyó solo al 25% de los participantes porque la mayoría no había recibido tantas semanas de tratamiento. "Es una imagen incompleta", dice.

Venter dice que espera investigar el tipo de aumento de peso que experimentaron los pacientes. Por ejemplo, la grasa visceral (que se acumula alrededor de la sección media) está fuertemente asociada con problemas cardíacos y diabetes. Los investigadores analizarán la distribución de grasa a través de gammagrafías óseas, que el estudio ya ha realizado. Venter agrega que su equipo necesita datos a más largo plazo para evaluar los impactos sobre la presión arterial, y los niveles de lípidos y glucosa en la sangre.

Pero el aumento de peso, desde la perspectiva de los pacientes, no es necesariamente malo, dice Venter. Una encuesta de 51 mujeres que se habían incluido en el estudio encontró que el 84% estaba contenta con su peso adicional. Pero si el aumento de peso continúa y causa problemas de salud, señala, esta percepción bien podría cambiar.

Un medicamento de uso frecuente para la presión arterial puede dañar la salud intestinal (*Common blood pressure drug may harm gut health*)

Chiara Townley

Medical News Today, 12 de julio de 2019

<https://www.medicalnewstoday.com/articles/325722.php>

Traducido por Salud y Fármacos

Un equipo de investigadores analizó los posibles efectos secundarios de un medicamento que se utiliza con frecuencia para tratar la hipertensión, y descubrieron que puede aumentar el riesgo de sufrir una afección intestinal potencialmente grave.

Algunos medicamentos para la hipertensión pueden aumentar el riesgo de ciertas afecciones gastrointestinales, sugiere una nueva investigación.

La hipertensión aumenta el riesgo de ataque cardíaco, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca crónica y enfermedad renal. Según algunas estimaciones, en 2015, más de mil millones de personas vivían con presión arterial alta en todo el mundo.

Utilizando estudios basados en la población nacional, subnacional o comunitaria para analizar las tendencias mundiales de la hipertensión desde 1975 hasta 2015, los investigadores descubrieron que en los últimos 40 años el número de personas con presión arterial alta casi se ha duplicado.

Los tratamientos para la hipertensión incluyen cambios en el estilo de vida y medicamentos. El tipo de medicamentos que recetan los médicos depende de los niveles de presión arterial y de otros problemas médicos que pueda tener la persona.

Entre los medicamentos de mayor uso están los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECAs), que ayudan a relajar los vasos sanguíneos, y los bloqueadores de los canales del calcio, que evitan la acción de un químico natural que estrecha los vasos sanguíneos, lo que ralentiza los latidos del corazón y reduce la cantidad de sangre que se tiene que bombear.

Análisis de los efectos de los medicamentos en la presión arterial.

Ahora, científicos del Imperial College de Londres, Reino Unido, han colaborado con investigadores de la Universidad Ludwig Maximilian de Munich, Alemania, para investigar la eficacia y los posibles efectos secundarios de tres medicamentos de uso frecuente para tratar la hipertensión arterial: inhibidores de la ECA, betabloqueantes y bloqueadores de los canales de calcio

Los resultados del estudio aparecen en la revista *Circulation* [1].

Para realizar el estudio, los investigadores utilizaron análisis genéticos. Identificaron las proteínas a las que se dirigen estos medicamentos para la presión arterial y analizaron datos de aproximadamente 750.000 personas para identificar las variantes genéticas que codifican estas proteínas.

Luego, utilizando datos del estudio del Biobanco del Reino Unido, los investigadores analizaron los posibles vínculos entre estas variantes genéticas y el riesgo de diversas enfermedades. En otras palabras, utilizaron las variantes genéticas como "proxies genéticos del efecto de los fármacos antihipertensivos".

Al observar las variaciones genéticas que imitan los efectos de estos medicamentos para la hipertensión arterial, estimaron los efectos de los medicamentos sobre el riesgo de enfermedad cardíaca, de accidente cerebrovascular y de alrededor de 900 enfermedades diferentes.

"El estudio de variantes genéticas que imitan el efecto de los medicamentos está evolucionando como un concepto poderoso para ayudar a priorizar los ensayos clínicos y diseñar ensayos clínicos con mayor probabilidad de éxito", explica Dipender Gill, coautor principal de la investigación.

Bloqueadores de los canales de calcio y diverticulitis

El equipo encontró una asociación entre estas variantes genéticas y un menor riesgo de enfermedad cardiovascular, pero sus hallazgos también mostraron que algunos de los componentes de estos medicamentos podrían tener efectos adversos en la salud intestinal.

Los resultados mostraron que los genes relacionados con un tipo específico de bloqueador de los canales de calcio, llamado "clase no-dihidropiridina", pueden aumentar el riesgo de una afección intestinal llamada diverticulosis.

La diverticulosis es un problema que se caracteriza por el desarrollo de pequeñas bolsas en el revestimiento del sistema digestivo. Estas protuberancias generalmente aparecen en la parte

inferior del intestino grueso y rara vez causan problemas a menos que se inflamen o infecten, lo que se denomina diverticulitis.

Los síntomas de la diverticulitis incluyen dolor en la parte inferior izquierda del abdomen, náuseas, vómitos, fiebre, sensibilidad abdominal y estreñimiento.

La diverticulosis puede derivar en emergencia médica si las bolsas explotan.

Gill dice que esta es la primera vez que estos bloqueadores específicos de los canales de calcio muestran una posible conexión con la diverticulosis.

Dipender Gill añadió: "No estamos seguros del mecanismo subyacente, aunque puede estar relacionado con los efectos sobre la función de los músculos del intestino, que realizan contracciones para transportar los alimentos a través del intestino".

El investigador agrega que se necesita más investigación para confirmar el vínculo entre los medicamentos para la presión arterial y la enfermedad intestinal, y que estos hallazgos no deberían influir en las personas que toman estos medicamentos.

Gill cree que los científicos deberían usar los resultados del estudio como guía para futuras investigaciones, pero que los médicos, por ahora, no deberían cambiar sus pautas de prescripción.

1. Gill D et al. Use of Genetic Variants Related to Antihypertensive Drugs to Inform on Efficacy and Side Effects. Originally published in *Circulation* 25 Jun 2019
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038814>
<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038814>

Un antiácido estomacal puede aumentar el riesgo de futuras alergias, según un estudio (*Stomach acid-reducing drugs may raise risk of future allergies – study*)

Anna Ploszajski

The Guardian, 30 de julio de 2019

<https://www.theguardian.com/science/2019/jul/30/stomach-acid-reducing-drugs-risk-of-future-allergies-study-proton-pump-inhibitors>

Traducido por Salud y Fármacos

Según un estudio, los antiácidos de venta con receta se asocian con un mayor riesgo de desarrollar alergias.

La investigación sugiere que las personas que reciben recetas de inhibidores de la bomba de protones (IBP) tienen el doble de probabilidades de recibir medicamentos antialérgicos en los años subsiguientes.

Los científicos examinaron datos de las historias clínicas de más de 8 millones de residentes en Austria, el 97% de la población, durante un período de cuatro años.

"Anteriormente se habían hecho estudios con ratones, estudios celulares y observaciones clínicas, pero este es el último

componente", dijo la directora del estudio, la profesora Erika Jensen-Jarolim, de la Universidad de Medicina de Viena.

La investigación, publicada en la revista Nature Communications, encontró que los riesgos aumentaron especialmente en mujeres y personas mayores de 60 años.

La mayoría de los sistemas inmunes saludables pueden tolerar las sustancias que se encuentran en los alimentos y el medio ambiente, pero a veces pueden volverse hipersensibles, lo que causa alergias. Parte del proceso de digestión inicial implica que el ácido del estómago descomponga en trozos más pequeños las moléculas de proteína presentes en los alimentos.

A los pacientes con afecciones similares a las úlceras gástricas se les puede recetar medicamentos para reducir la acidez en el estómago y aliviar los síntomas desagradables. En este caso, las reacciones químicas involucradas en la digestión no funcionan tan bien, lo que significa que las moléculas de proteínas más grandes y otras sustancias potencialmente dañinas pueden pasar al intestino. Esto puede desencadenar una respuesta alérgica del sistema inmune.

El uso de antiácidos está muy extendido. En algunos casos, se prescribe tratamiento a los pacientes durante varios meses o incluso años, aunque el estudio de Jensen-Jarolim muestra que podría producirse una respuesta alérgica en pacientes a los que se recetan medicamentos reductores de ácido durante tan solo seis días al año.

Sir Munir Pirmohamed, profesor de farmacología molecular y clínica en la Universidad de Liverpool, dijo que el estudio tenía limitaciones.

"Los autores no tenían ninguna información sobre las otras enfermedades y afecciones de los pacientes, ni sobre otros medicamentos que se administraron a los pacientes", dijo. "Por lo tanto, el hallazgo de este estudio muestra una asociación, pero no prueba causalidad. Se requiere analizar otras bases de datos que contengan más datos sobre las otras condiciones de los pacientes para validar este hallazgo".

Agregó: "A pesar de las limitaciones, aquí hay un mensaje importante: los medicamentos de uso común, como los medicamentos contra las úlceras, pueden tener efectos adversos imprevistos, y estos medicamentos solo deben usarse cuando existe una necesidad clínica, durante el menor tiempo posible y a la dosis más baja necesaria para controlar los síntomas".

Stephen Evans, profesor de farmacoepidemiología en la London School of Hygiene and Tropical Medicine, estuvo de acuerdo en que otros medicamentos también pueden ser un factor. "Los IBP se prescriben muy a menudo con aspirina o medicamentos similares conocidos como medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). La aspirina y los AINEs figuran en la lista de los medicamentos que se sabe que aumentan el riesgo de reacción alérgica", dijo.

Jensen-Jarolim espera que su estudio genere mayor conocimiento. "Los médicos no son conscientes de este efecto, principalmente debido a las guías para los tratamientos antiinflamatorios", dijo. "Por ejemplo, a la mayoría de los

pacientes que ingresan a hospitales de Viena se les recetará este tipo de medicamento. Tenemos que evitar este enfoque profiláctico".

Medicamentos de uso frecuente pueden generar síntomas similares a los de la demencia

Judit Graham

Kaiser Health News KHN, 18 de julio de 2019

<https://khn.org/news/medicamentos-comunes-pueden-generar-sintomas-similares-a-los-de-la-demencia/>

Según todos los informes, la mujer, de unos 65 años, parecía tener demencia severa. Era muy incoherente. Su memoria a corto plazo era terrible. No podía concentrarse en las preguntas que le hacían los médicos.

Pero el doctor Malaz Boustani, profesor de investigación sobre el envejecimiento en la Facultad de Medicina de la Universidad de Indiana, sospechaba que algo más podría estar sucediendo. La paciente estaba tomando Benadryl para las alergias estacionales, otro antihistamínico para la picazón, Seroquel (un medicamento antipsicótico) para los cambios de estado de ánimo, y también remedios para la incontinencia urinaria y el malestar gastrointestinal.

Con distinta intensidad, cada uno de estos medicamentos bloquea un importante mensajero químico en el cerebro, la acetilcolina. Boustani pensó que el impacto acumulativo podría estar causando las dificultades cognitivas de la mujer.

Estaba en lo correcto. Durante seis meses, Boustani y un farmacéutico le fueron sacando a la paciente esos medicamentos y los sustituyeron por tratamientos alternativos. Milagrosamente, la mujer pareció recuperarse por completo. Su puntaje inicial en un examen de capacidad mental había sido 11 sobre 30, lo que significa demencia severa. Después de retirar la medicación fue de 28, en el rango normal.

Se estima que 1 de cada 4 adultos mayores toma medicamentos anticolinérgicos, una amplia gama de drogas utilizadas para tratar alergias, insomnio, incontinencia urinaria, diarrea, mareos, cinetosis, asma, Parkinson, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y diversos trastornos psiquiátricos.

Los adultos mayores son altamente susceptibles a las reacciones negativas a estos medicamentos. Desde 2012, los anticolinérgicos han aparecido de manera prominente en la lista de medicamentos de la American Geriatrics Society Beers Criterias que son potencialmente inapropiados para las personas mayores.

"En mi clínica, los medicamentos que más me preocupan, cuando tengo que pensar en lo que podría estar contribuyendo a la pérdida de memoria o a los cambios cognitivos de los pacientes mayores, son los anticolinérgicos", dijo la doctora Rosemary Laird, geriatra y directora médica de Maturing Minds Clinic, de AdventHealth, en Winter Park, Florida.

Esto es lo que los adultos mayores deben saber sobre estos medicamentos:

Lo básico

Los medicamentos anticolinérgicos apuntan a la acetilcolina, un importante mensajero químico en el sistema nervioso parasimpático que dilata los vasos sanguíneos y regula las contracciones musculares, las secreciones corporales y la frecuencia cardíaca, entre otras funciones. En el cerebro, la acetilcolina juega un papel clave en la atención, concentración, formación y consolidación de la memoria.

Algunos medicamentos tienen fuertes propiedades anticolinérgicas, otros menos. Entre los medicamentos de venta con receta con fuertes efectos están los antidepresivos como la imipramina (el nombre de marca es Trofanil), los antihistamínicos como la hidroxicina (Vistaril y Atarax), los antipsicóticos como la clozapina (Clozaril y FazaClo), los antiespasmódicos como la dicitolmina (Bentyl) y los medicamentos para la incontinencia urinaria como la tolterodina (Detrol).

Además de los recetados, muchos medicamentos comunes de venta libre tienen propiedades anticolinérgicas, incluidos los antihistamínicos como Benadryl y Chlor-Trimeton y los medicamentos que ayudan con el sueño como Tylenol PM, Aleve PM y Nytol.

Los efectos secundarios comunes incluyen mareos, confusión, somnolencia, desorientación, agitación, visión borrosa, boca seca, estreñimiento, dificultad para orinar y delirio, un cambio repentino y agudo en la conciencia.

Desafortunadamente, según una revisión de investigaciones realizada por médicos de la Universidad Médica de Carolina del Sur y de Gran Bretaña, “en los adultos mayores, los médicos a menudo atribuyen los síntomas anticolinérgicos al envejecimiento o a enfermedades relacionadas con la edad, en vez de a los efectos de las drogas”.

Las personas mayores son más susceptibles a los efectos adversos de estos medicamentos por varias razones: sus cerebros procesan la acetilcolina de manera menos eficiente. Es más probable que los medicamentos crucen la barrera hematoencefálica. Y sus cuerpos tardan más en descomponer estas drogas.

Efectos a largo plazo

A fines de los años 70, investigadores descubrieron que los cerebros de personas con enfermedad de Alzheimer presentaban déficits de una enzima que sintetiza acetilcolina. “Eso puso en alerta a los geriatras y neurólogos, y se corrió la voz: no trates a los adultos mayores, especialmente a aquellos con disfunción cognitiva, con medicamentos con efectos bloqueantes de la acetilcolina”, explicó el doctor Steven DeKosky, subdirector del McKnight Brain Institute en la Universidad de Florida.

Aun así, expertos pensaron que los efectos de los anticolinérgicos eran de corto plazo y que, si los pacientes mayores dejaban de tomarlos, “todo vuelve a la normalidad”, dijo Boustani.

Las preocupaciones aumentaron ya entrada la década del 2000, cuando investigadores detectaron señales de que los fármacos anticolinérgicos podrían tener un efecto a largo plazo, posiblemente conduciendo a la muerte de las neuronas cerebrales

y a la acumulación de placas y nodos asociados con la neurodegeneración.

Desde entonces, varios estudios han observado una asociación entre los anticolinérgicos y un mayor riesgo de demencia. A fines de junio, este riesgo se destacó en un nuevo informe en JAMA Internal Medicine que entre 2004 y 2016 examinó a más de 284.000 adultos de 55 años o más en Gran Bretaña.

El estudio encontró que a más de la mitad de estos sujetos se les había recetado al menos uno de los 56 fármacos anticolinérgicos. (Múltiples recetas de estos medicamentos también fueron frecuentes). Las personas que tomaron una dosis diaria de un anticolinérgico fuerte durante tres años tuvieron un riesgo de demencia 49% mayor. Los efectos fueron más pronunciados para las personas que tomaron antidepresivos anticolinérgicos, antipsicóticos, antiepilépticos y medicamentos para el control de la vejiga.

Estos hallazgos no constituyen prueba de que los fármacos anticolinérgicos causen demencia; muestran solo una asociación. Pero Boustani dijo que, según este estudio y una investigación anterior, ahora pareciera que los adultos mayores que toman medicamentos anticolinérgicos fuertes durante uno a tres años son vulnerables a efectos secundarios a largo plazo.

Prevención de daños

Ahora, la atención se está centrando en la mejor manera de dejar de administrar anticolinérgicos a los adultos mayores, y si hacerlo podría mejorar la cognición o prevenir la demencia.

Investigadores de la Escuela de Medicina de la Universidad de Indiana esperan responder a estas preguntas en dos nuevos estudios, que comenzarán este otoño, con el apoyo de \$6.8 millones en fondos del Instituto Nacional sobre el Envejecimiento.

Uno inscribirá a 344 adultos mayores que toman anticolinérgicos y cuya cognición está levemente deteriorada. Un farmacéutico trabajará con estos pacientes y sus médicos para retirarles los medicamentos, y la cognición de los pacientes se evaluará cada seis meses durante dos años.

El objetivo es ver si los cerebros de los pacientes “mejoran”, dijo Noll Campbell, científico investigador del Instituto Regenstrief de la Universidad de Indiana y profesor asistente de la Escuela de Farmacia de la Universidad de Purdue. Si es así, eso constituiría evidencia de que los fármacos anticolinérgicos causan deterioro cognitivo.

El segundo ensayo, que involucra a 700 adultos mayores, examinará si una aplicación que educa a las personas mayores sobre los posibles daños asociados con los medicamentos anticolinérgicos, y asigna un puntaje de riesgo personalizado para demencia, induce a las personas a iniciar conversaciones con los médicos sobre dejar de tomar estos medicamentos.

Sacar a los pacientes del tratamiento con anticolinérgicos requiere una “disminución lenta de los medicamentos” durante tres a seis meses, como mínimo, según Nagham Ailabouni, farmacéutico geriatra de la Escuela de Farmacia de la

Universidad de Washington. En la mayoría de los casos, hay buenas alternativas de tratamiento disponibles.

Consejos para adultos mayores

Los adultos mayores preocupados por tomar medicamentos anticolinérgicos “necesitan acercarse a su médico de cabecera y hablar sobre los riesgos versus los beneficios de tomar estos medicamentos”, dijo Shellina Scheiner, profesora asistente y farmacéutica geriatra clínica de la Universidad de Minnesota.

No intentes abandonar la medicación tú mismo. “Las personas pueden volverse dependientes de estos medicamentos y experimentar abstinencia secundaria que puede incluir agitación,

mareos, confusión y nerviosismo”, dijo Ailabouni. “Esto se puede manejar, pero se debe trabajar con profesional médico”.

Además, “no asumas que si un medicamento está disponible sin receta médica es automáticamente seguro para tu cerebro”, dijo Boustani. En general, aconseja a los adultos mayores que pregunten a los médicos sobre cómo todos los medicamentos que están tomando podrían afectar el cerebro.

Finalmente, los médicos “no deben dar medicamentos anticolinérgicos a personas con cualquier tipo de demencia”, dijo DeKosky. “Esto no solo interferirá con su memoria, sino que es probable que los confunda e interfiera con su funcionamiento”.

Otros temas de Farmacovigilancia

Los efectos secundarios de antipsicóticos son difíciles de tolerar, señalan pacientes (*Antipsychotic side effects tough to take, patients say*)

Megan Brooks

Medscape, 28 de mayo 2019

<https://www.medscape.com/viewarticle/913552>

https://espanol.medscape.com/verarticulo/5904160?nlid=1302694150&src=WNL_esmdpls_190626_mscpedit_psych&uac=276446CZ&impID=2008688&faf=1

Traducido por Medscape Español

Los efectos secundarios de los antipsicóticos de segunda generación tienen una considerable repercusión negativa en el funcionamiento diario y la calidad de vida de pacientes con esquizofrenia, según una extensa encuesta entre pacientes [1].

"La encuesta confirma que pacientes estables que toman antipsicóticos de segunda generación presentan muchos efectos secundarios problemáticos", comentó a *Medscape Noticias Médicas* Catherine Weiss, Ph. D., de *Otsuka Pharmaceutical*, en New Jersey, Estados Unidos. Estos consisten en efectos secundarios activadores (temblor, inquietud, dificultad para dormir), y sedantes (sentirse somnoliento, "drogado" y mareado), efectos secundarios sexuales, y aumento de peso.

"Esta encuesta también resalta la importancia de comprender la perspectiva del paciente al evaluar los efectos de los antipsicóticos de segunda generación", señaló Weiss, quien presentó los resultados el 21 de mayo en el congreso anual de 2019 de la *American Psychiatric Association* (APA).

Datos detallados

Los antipsicóticos de segunda generación por lo general tienen menos efectos secundarios de tipo motor que los de primera generación, pero se asocian a otros efectos secundarios bien conocidos, tales como acatisia, sedación, anomalías metabólicas, aumento de peso y disfunción sexual. Muchos de estos efectos secundarios provocan el cumplimiento deficiente o la interrupción de los fármacos, pero menos se sabe sobre su repercusión en el funcionamiento cotidiano y el bienestar emocional.

"Realmente no sabemos, a nivel detallado, cómo funcionan los pacientes con antipsicóticos de segunda generación. Con esta encuesta tratamos de comprender específicamente qué dominio o dominios de funcionamiento están afectados. Lo que llama la atención es que en esencia todo dominio está afectado: funcionamiento físico, social y emocional", dijo Weiss.

Efectos secundarios relacionados con antipsicóticos de segunda generación

Efecto secundario	Todos los días, %	Algunas veces, %	Una vez, %
Somnolencia durante el día	24,9	47,5	11,1
Dificultad para dormir	15,9	45,5	13,3
Sequedad de boca	15,9	32,6	15,7
Sentirse drogado/como un zombi	9,9	28,0	16,6
Arritmias cardíacas/taquicardia	5,3	37,0	11,8
Mareo al ponerse de pie/desmayo	5,1	29,3	19,6
Problemas para disfrutar el sexo	11,8	28,2	13,4
Músculos tensos o espasmódicos	10,2	29,9	12,5
Mucha sed/micción frecuente	12,9	27,3	12,0
Visión borrosa	6,4	29,7	15,2
Piernas inquietas/no se puede mantener quieto	11,3	27,8	12,0
Manos o brazos temblorosos	5,8	29,0	13,9

Un total de 435 pacientes con esquizofrenia de Estados Unidos, Canadá, Australia y Europa respondieron a la encuesta virtual. Los encuestados habían estado tomando un antipsicótico de

segunda generación durante 7,8 meses en promedio, y estaban estables con la medicación.

Los efectos secundarios, de acuerdo con la *Glasgow Antipsychotic Side Effect Scale* (Escala de Glasgow sobre Efectos Secundarios de Antipsicóticos), son comunes, siendo la dificultad para dormir y la somnolencia durante el día los más frecuentes

Más de la mitad (52,4%) de los pacientes refirió aumento de peso. Estos y otros efectos secundarios representaron una carga significativa sobre el funcionamiento cotidiano (físico, social, vocacional y emocional) y el nivel de satisfacción con la calidad de vida, lo que incluye trabajo, libido, y efectos psicosociales, indicó Weiss.

Efectos secundarios activadores y sedantes, así como aumento de peso y problemas para disfrutar del sexo, se correlacionaron de manera débil a moderada con peor calidad de vida y satisfacción.

Frustración y vergüenza

"Frustración" fue la emoción más frecuente que se utilizó para describir los efectos secundarios de los antipsicóticos de segunda generación. Weiss señaló que algunos comentarios individuales de los pacientes que respondieron a la encuesta realmente resaltan el efecto negativo de los efectos secundarios en la vida cotidiana.

Por ejemplo, un paciente con temblor de manos dijo: "Me da vergüenza, así que no me gusta reunirme con personas o ir a citas". Un paciente que se siente drogado/como un zombi, expresó: "Es difícil llevar a cabo tareas cotidianas como lavarse, cocinar, etcétera". Un paciente que experimenta inquietud con los fármacos señaló: "Me da ansiedad y no puedo entender por qué, me atemoriza y me impide continuar haciendo cualquier trabajo".

Estos comentarios personales "son importantes, pues los médicos a menudo en realidad no saben ni comprenden cómo se siente su paciente con respecto a los efectos secundarios", comentó Weiss a Medscape Noticias Médicas.

"Esta fue una cohorte con un funcionamiento relativamente adecuado, la mayoría con empleo, que no vive con sus padres, a menudo vive con un cónyuge o tiene una familia, pero lo cierto es que no está tan bien con los antipsicóticos. Necesitamos mejores antipsicóticos", indicó Weiss.

El Dr. René S. Kahn, PhD, presidente del departamento de psiquiatría, en Icahn School of Medicine at Mount Sinai, de Nueva York, Estados Unidos, está de acuerdo.

"Aparte de los fármacos, no hay mucho que podamos hacer para tratar la esquizofrenia. Los fármacos son con mucho el elemento más importante del tratamiento, y necesitamos nuevos y mejores fármacos para esta enfermedad", comentó a Medscape Noticias Médicas.

En ese sentido, la FDA recientemente autorizó la designación de tratamiento innovador para un agente psicoactivo potencialmente primero en su clase con un mecanismo de acción del todo diferente a los antipsicóticos disponibles en la actualidad, que puede tener muchos menos efectos secundarios.

Sunovion Pharmaceuticals y PsychoGenics están desarrollando el fármaco conocido como SEP-363856, el cual no actúa a través de

un antagonismo directo con el receptor de dopamina 2. El estudio de fase 2 demostró que es eficaz y que tiene un perfil de efectos adversos similar al placebo, según se reportó en Medscape Noticias Médicas.

"Dado que este fármaco no está relacionado con la dopamina, no tiene los mismos efectos secundarios. Puede no tener ninguno, tendremos que esperar para ver", concluyó el Dr. Kahn.

La EMA recomienda nuevas medidas para evitar errores en la dosificación con metotrexato

Consalud.es, 16 de julio de 2019

https://www.consalud.es/industria/farmaceutica/la-ema-recomienda-nuevas-medidas-para-evitar-errores-en-la-dosificacion-con-metotrexato_66409_102.html

El comité de seguridad de Agencia Europea de Medicamentos (PRAC) ha recomendado nuevas medidas para evitar los errores de dosificación que han llevado a que algunos pacientes tomen incorrectamente medicamentos que contienen metotrexato diariamente en lugar de semanalmente.

Las nuevas medidas incluyen restringir quién puede prescribir estos medicamentos, hacer más prominentes las advertencias en el empaque y proporcionar materiales educativos para pacientes y profesionales de la salud. Además, para ayudar a los pacientes a seguir la dosis una vez a la semana, las tabletas de metotrexato para uso semanal se proporcionarán en envases tipo blister y no en botellas (o tubos).

El metotrexato se usa para tratar enfermedades inflamatorias y cánceres. Cuando se usa para enfermedades inflamatorias, como la artritis y la psoriasis, se toma una vez a la semana, pero para algunos tipos de cáncer, se necesita una dosis mucho mayor y el medicamento se toma con más frecuencia. Los errores en la prescripción o la administración de metotrexato, así como los malentendidos del programa de dosificación, han llevado a que para las enfermedades inflamatorias los pacientes consuman el medicamento diariamente en lugar de semanalmente, con graves consecuencias, incluyendo la muerte.

El riesgo de errores de dosificación con medicamentos que contienen metotrexato es bien conocido. Sin embargo, a pesar de varias medidas ya implementadas, estos errores continúan informándose.

El PRAC examinó la evidencia disponible y recomendó medidas adicionales para reducir los errores de dosificación para que los beneficios de los medicamentos que contienen metotrexato continúen superando sus riesgos. Las medidas se acordaron previa consulta con pacientes y profesionales sanitarios.

Las recomendaciones del PRAC se enviarán ahora al Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), que adoptará una opinión.

Los profesionales de la salud serán informados por escrito de los cambios anteriores. Los pacientes que tengan alguna inquietud sobre su medicamento mientras tanto deben consultarlos con su médico o farmacéutico.

Nota: según indica Michael Mezher en 'EMA warns of dosing errors with methotrexate drugs,' *Regulatory Focus*, 15 de Julio de 2019 <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2019/7/ema-warns-of-dosing-errors-with-methotrexate-drugs>, un informe reciente de seguridad identificó 440 efectos adversos atribuibles a problemas de dosificación del metotrexate de un solo fabricante.

La EMA llevará a cabo una revisión de los medicamentos con ranitidina

El Global, 16 de septiembre de 2019

<https://www.elglobal.es/politica-sanitaria/la-ema-llevara-a-cabo-una-revision-de-los-medicamentos-con-ranitidina-CG2228721>

A solicitud de la Comisión Europea, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) llevará a cabo una revisión de los medicamentos con ranitidina después de que unas pruebas mostraran que algunos de los productos analizados contenían una impureza llamada N-nitrosodimetilamina (NDMA), un probable carcinógeno humano sobre la base de estudios en animales.

La NDMA está presente en algunos alimentos y en los suministros de agua, pero no se espera que cause daños cuando se ingiere en niveles muy bajos. Aún así, la EMA evaluará si los pacientes que usan ranitidina presentan algún riesgo. Los medicamentos con ranitidina, disponibles con y sin receta, se usan ampliamente para reducir la acidez estomacal y para pacientes con úlceras estomacales.

EMA anima a los pacientes que tengan dudas acerca de su tratamiento actual a hablar con su médico o farmacéutico. Asimismo, añade que hay otros medicamentos que pueden utilizarse como alternativa.

Precedentes

En 2018, la NDMA y compuestos similares conocidos como nitrosaminas se encontraron en una serie de medicamentos para la presión arterial del grupo de los 'sartanes', que condujo a la retirada de algunos productos del mercado y a una revisión a nivel europeo, incluyendo nuevos requisitos de fabricación.

Nota; La FDA y otras agencias reguladoras de alrededor del mundo también están estudiando el problema. Sandoz ha retirado su producto a base de ranitidina, Zantac, del mercado.

A medida que crece la guerra comercial, el Pentágono se fija en la producción china del ingrediente activo contaminado que se incluye en los 'sartanes' (*Pentagon eyeing Chinese production of tainted 'sartan' API as trade war grows*)

Kyle Blankenship

Fierce Pharma, Aug 6, 2019

<https://www.fiercepharma.com/manufacturing/pentagon-eyeing-chinese-production-tainted-sartan-api-as-trade-war-grows>

Traducido por Salud y Fármacos

La retirada por parte de la FDA de una serie de ingredientes activos de los "sartanes" fabricados en el extranjero ha sacudido la confianza de la industria farmacéutica en el proceso de fabricación de los medicamentos genéricos para la hipertensión. Ahora, con el aumento de la presión comercial, el Pentágono está

considerando si la producción de los principios activos de los medicamentos en China podría representar una posible crisis de salud.

La Agencia de Salud del Ministerio de Defensa (DHA) está analizando el aumento de la producción china de los principios activos que se utilizan en una gama de medicamentos populares "los sartanes", incluyendo losartán y valsartán, como una amenaza para la salud de los militares que usan los medicamentos. Los retiros mundiales se relacionan con el principio activo fabricado por un proveedor chino.

"Los riesgos a la seguridad nacional del aumento del dominio chino en el mercado global de los principios activos no se pueden exagerar", dijo Christopher Priest, subdirector adjunto interino de operaciones de atención médica y Tricare en DHA, a un panel asesor de la relación EE UU-China la semana pasada en Washington.

La mayor atención del Pentágono en la producción china de los principios activos se produce cuando los dos países participan en una "guerra comercial" cada vez más dura que se ha convertido en un distintivo del mandato del presidente Donald Trump. Con una nueva ronda de aranceles sobre los productos chinos, el Consejo de Seguridad Nacional está investigando la fabricación de medicamentos en China e intentando identificar los medicamentos con mayor riesgo, según Stars & Stripes.

La FDA promovió su retirada a nivel mundial en 2018, después de que un fabricante de medicamentos de EE UU descubriera altos niveles de N-nitrosodimetilamina (NDMA) en el ingrediente activo de valsartán que había comprado a un proveedor chino. Desde entonces, la FDA descubrió que el NDMA, el ácido N-nitroso-N-metil-4-aminobutírico (NMBA) y el NDEA, todos considerados inseguros a ciertos niveles, bajo ciertas condiciones, pueden producirse durante la fabricación de los medicamentos sartanes.

A principios de abril, la FDA dio el visto bueno a 40 bloqueadores de los receptores de angiotensina II que están libres de esos tres compuestos potencialmente cancerígenos, ya que la escasez mundial de losartán continúa afectando el mercado mundial.

Esa escasez de losartán llevó a la FDA a ignorar sus propios estándares de impurezas para los ingredientes activos de losartán a fines de marzo, liberando a los fabricantes de medicamentos para vender productos con impurezas por encima del nivel establecido durante un periodo de seis meses.

La FDA argumentó que los científicos creen que los riesgos asociados con las impurezas son bajos al principio y que seis meses de exposición del paciente probablemente no plantearían nuevos problemas de salud. La regulación laxa solo se permitió para el losartán y la impureza NMBA.

A medida que la producción de ingredientes activos de los medicamentos se consolida en el extranjero, los reguladores de EE UU enfrentan una preocupación nacional de seguridad (*As API production consolidates abroad, U.S. regulators face safety concerns at home*)

Kyle Blankenship

Fierce Pharma, Aug 29, 2019

<https://www.fiercepharma.com/pharma/half-fda-warnings-letters-last-year-were-sent-to-indian-chinese-manufacturers-report>

Traducido por Salud y Fármacos

China e India, que son los mayores productores de los ingredientes o principios activos de los medicamentos para el mercado de EE UU, también son el objetivo de la mayoría de las acciones reguladoras de la FDA. Los problemas de control de calidad en las empresas chinas e indias no solo plantean preguntas preocupantes sobre la seguridad y la eficacia de los medicamentos disponibles en la cadena de suministro estadounidense, sino que también pueden ocasionar una escasez de medicamentos esenciales.

De las 75 cartas de advertencia enviadas por la FDA desde principios de 2018, 37, o casi la mitad, fueron dirigidas a fabricantes en India o China, informa el *Pharmaceutical Journal*. Durante el mismo lapso, la Agencia Europea de Medicamentos publicó 22 avisos de cumplimiento y 14, o 64%, estaban dirigidos a esos dos países.

Si bien estas cifras reflejan la posición principal de China e India en la producción global de los principios activos, también subrayan las preocupaciones que los reguladores estadounidenses han planteado sobre la vulnerabilidad del suministro de medicamentos en el país.

A principios de este mes, el Pentágono anunció que examinaría la producción china de los productos activos utilizados en una variedad de medicamentos para la presión arterial "los sartanes", incluyendo el losartán y el valsartán, que fueron objeto del retiro del mercado mundial en 2018.

El principal problema eran los principios activos N-nitrosodimetilamina (NDMA), ácido N-nitroso-N-metil-4-aminobutírico (NMBA) y NDEA, compuestos considerados inseguros a ciertos niveles, que se encuentran en el principio activo de los sartanes de fabricación china.

A principios de abril, la FDA determinó que 40 bloqueadores de los receptores de angiotensina II (BRA) están libres de esos tres compuestos potencialmente cancerígenos, mientras que la escasez mundial de losartán continúa afectando el mercado.

El miércoles, la FDA anunció que ampliaría el alcance de su investigación más allá de los BRA, a medida que continúan los retiros del mercado, pero no especificó el objetivo de la investigación.

Pero en el centro de la ira de la FDA no solo han estado los sartanes chinos: a principios de esta semana, la agencia llamó a Ningbo Huize Commodity por errores de supervisión en el control de calidad, incluyendo la ausencia de registros básicos y revisiones falsas de operaciones anuales.

La compañía fabrica productos de venta libre, como desinfectantes para manos, loción corporal, productos de protección solar y lápices labiales, que se están vendiendo a más de 20 países extranjeros, incluyendo EE UU, Japón y Alemania, según muestra su sitio web. La carta de advertencia menciona

específicamente los productos de protección solar, que la FDA clasifica como medicamentos de venta libre.

Ahora, la FDA considera que todos los medicamentos de Ningbo Huize están adulterados. Después de poner a la planta en una lista de alertas a la importación que prohíbe que sus medicamentos ingresen a EE UU, la FDA ha enviado una carta de advertencia. La compañía ha aceptado el retiro voluntario, según la FDA.

Los fabricantes indios también tienen una historia reciente poco halagadora con la FDA.

El miércoles, la FDA emitió una carta de advertencia citando las instalaciones de fabricación de los principios activos de CTX Lifesciences en Surat, India, porque en febrero encontraron que utilizaba agua impura. La carta decía que la compañía sabía que su principio activo se iba a utilizar en un medicamento inyectable estéril y "no pudo monitorear y controlar la presencia de endotoxinas en el agua utilizada en los pasos de enjuague".

La FDA dijo que el fabricante de ingredientes tampoco investigó adecuadamente los resultados de una prueba de su agua que mostró resultados que estaban fuera de las especificaciones, y que la compañía invalidó.

Para evitar errores con los medicamentos hay que trabajar a nivel de sistema y con los prescriptores.

Salud y Fármacos, 20 de octubre de 2019

Según Simon R Maxwell y David J web [1] el costo global de los errores relacionados con la medicación es de US\$42.000 millones anuales; y su impacto en la salud de la población (medido según la pérdida de años de vida ajustados por discapacidad -AVADs DALYs) es mucho peor en los países de bajos ingresos que en los países de altos ingresos, con el doble de AVADs perdidos.

La OMS publicó en 2017 un documento (*Global Patient Safety Challenge: Medication without harm*) por el que solicita que los países se comprometan a reducir los errores evitables de medicación en un 50% en los próximos cinco años. Los autores de este artículo defienden la idea de que para lograrlo, hay que trabajar con los prescriptores pero también con los sistemas de salud.

Para prescribir adecuadamente el prescriptor debe tener conocimientos y habilidades, criterios para adecuar la prescripción a las características y entorno del paciente (edad, sexo, genética, otras patologías, otros medicamentos y las preferencias del paciente), experiencia y capacidad de comunicación.

Hay elementos del sistema de salud que pueden contribuir a mejorar la prescripción, como por ejemplo la prescripción electrónica que incluya componentes que ayuden a prescribir adecuadamente (árboles de decisión, acceso a la historia clínica) y el acceso a otros profesionales (por ejemplo, los farmacéuticos clínicos), pero por sí solos no lograrán que la prescripción sea adecuada. Además, el entorno en el que se realiza la práctica

clínica cambia constantemente y los prescriptores tienen que tener capacidad de adaptación.

Hay otros factores que llevan a poner el énfasis en el prescriptor, por ejemplo, el envejecimiento de la población, la comorbilidad, el avance de la genómica etc. Cada vez va a ser más difícil prescribir en base a algoritmos (Nota de Salud y Fármacos: además muchos de ellos están patrocinados por la industria farmacéutica y podrían llevar a la sobremedicación con medicamentos caros) y los prescriptores tendrán que aprender a relacionarse con pacientes cada vez más informados que quiere participar en la toma de decisiones.

En las facultades de medicina de Reino Unido se ha implementado un programa Prescribing Safety Assessment que evalúa los conocimientos básicos y las competencias de los estudiantes de último año de medicina (y todos los que se gradúan en universidades extranjeras) para prescribir y monitorear el uso de medicamentos. Este programa se implementó en 2014 y la primera evaluación se concluyó en julio de 2019. Los evaluadores concluyen que esta herramienta está teniendo un impacto positivo porque centra la atención de estudiantes y profesores, y se espera que mejore la seguridad del paciente.

1. Maxwell SR, Webb DJ. Improving medication safety: focus on prescribers and systems. *The Lancet* 2019; 394:383-385.