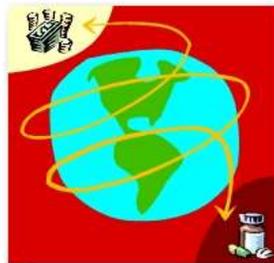


# **Boletín Fármacos: *Farmacovigilancia***

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

Publicado por  
*Salud y Fármacos*



**Volumen 23, número 4, noviembre 2020**



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

### **Editores**

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

### **Asesores en Farmacología**

Rogelio A. Fernández Argüelles, México  
Mariano Madurga, España

### **Asesor de Farmacia**

Emilio Pol Yanguas

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

Juan Gervás, España

### **Corresponsales**

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

### **Webmaster**

People Walking

### **Equipo de Traductores**

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

María Cristina Latorre, Colombia

Andrea Carolina Reyes Rojas, Colombia

### **Editores Asociados**

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

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

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

## Índice

### Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2020; 23 (4)

<b>Investigaciones</b>	
¿Cómo protegen las agencias reguladoras de medicamentos? Estudio comparativo Salud y Fármacos, 27 de octubre de 2020	1
Asociación entre el tratamiento temprano con tocilizumab y la mortalidad en pacientes críticamente enfermos con COVID-19 Gupta S, Wang W, Hayek SS, et al.	7
⌘EPOC y agonistas beta-2 inhalados de acción prolongada: eventos cardiovasculares Rev Prescrire 2019; 39(428):428-9	7
⌘Terapia con testosterona para hombres: más evidencia de riesgo de coágulos sanguíneos Worst Pills Best Pills Newsletter, septiembre 2020	9
⌘Lamotrigina: prevención de reacciones adversas cutáneas graves Revue Prescrire 2019; 39(431):666-668	10
⌘Litio durante el embarazo: malformaciones, fetotoxicidad y efectos inciertos a largo plazo Revue Prescrire 2020; 40(435):26-28	13
⌘Vitamina B6: más casos de neuropatía por sobredosis crónica Revue Prescrire 2019; 39(431):669-670	15
Riesgos infecciosos asociados a los fármacos biológicos utilizados en enfermedades inflamatorias de origen inmune Irigoyen Rodriguez I, Goñi Zamarbide O	17
Caracterización de los eventos adversos a medicamentos en pacientes pediátricos hospitalizados, identificados a través de factores desencadenantes, en Brasil. Silva LT, Modesto ACF, Martins RR, Lopes FM	18
Medicamentos infra estándar, falsificados y no registrados en América Latina, 2017-2018 Rojas-Cortés R	18
Paracetamol al final del embarazo: un factor de riesgo para el cierre prematuro del ductus arterioso Rev Prescrire 2019; (432):752-753	19
Asociación entre la exposición prenatal al acetaminofén, medido en meconio, con el riesgo de trastorno por déficit de atención e hiperactividad medida según la conectividad de la red frontoparietal del cerebro Baker BH, Lugo-Candelas C, Wu H, et al	20
La FDA advierte a 15 empresas que venden fraudulentamente productos de cannabidiol Worst Pills Best Pills Newsletter, junio de 2020	21
<b>Solicitudes y Retiros del Mercado</b>	
La OPS advierte contra el uso de productos de cloro como tratamientos para COVID-19	22
No lo use: El bálsamo negro es peligroso y se conoce por muchos nombres	23
Domperidona y Riesgo Cardíaco. Datos respaldan necesidad de restringir su uso	24
Fibrystal. AbbVie retira de Canadá un fármaco para los miomas uterinos	25
<b>Solicitudes y Cambios al Etiquetado / Ficha Técnica</b>	
AINES. La FDA advierte que el uso de un tipo de medicamentos para el dolor y la fiebre en la segunda mitad del embarazo puede provocar complicaciones	25
Benzodiazepinas. La FDA exige cambios en la etiqueta de las benzodiazepinas: se actualizará la advertencia de recuadro negro para incluir abuso, adicción y otros riesgos graves	26
Inhibidores de la vía del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) administrados por vía sistémica: riesgo de aneurisma y disección arterial	26
Remdesivir. Actualización sobre el coronavirus (COVID-19): La FDA alerta sobre una posible interacción farmacológica recientemente descubierta que puede reducir la eficacia de un tratamiento para el COVID-19 autorizado por uso de emergencia	28
<b>Reacciones Adversas e Interacciones</b>	
Nefrotoxicidad inducida por fármacos	29
⌘Azitromicina. Interacciones medicamentosas graves del antibiótico azitromicina	29
⌘Diclofenaco: mayor riesgo cardiovascular que con ibuprofeno o naproxeno	30
Difenhidramina. La FDA advierte sobre problemas graves con dosis altas de difenhidramina (Benadryl), el medicamento para la alergia	31
⌘Modafinilo. El consumo de modafinilo durante el embarazo y las malformaciones congénitas.	32
Molekustat. Efectos adversos neuropsiquiátricos de montelukast	33

Simvastatina. Interacciones medicamentosas importantes de la simvastatina, un hipocolesterolemiente	33
---	----

---

**Precauciones**

---

Arritmia ventricular casi fatal asociada a uso de psicofármacos	35
Ciertas vacunas COVID-19 ¿podrían aumentar la vulnerabilidad al virus del SIDA?	35

---

**Otros Temas de Farmacovigilancia**

---

Brasil. Evaluación del desempeño del Sistema Nacional de Notificación de Vigilancia Sanitaria: una herramienta del sistema de farmacovigilancia en Brasil	36
Brasil. La vigilancia posvacunación de eventos adversos al final de la década de 2010: importancia, herramientas y desafíos	37
Cuba. Reacciones adversas evitables graves por antivirales. Sistema Cubano de Farmacovigilancia, 2008-2017	37
México. Frecuencia de reacciones adversas a sulfametoxazol con trimetoprima y factores de riesgo en pacientes con VIH	37
Portugal. Eventos adversos a medicamentos en los hospitales: análisis de tendencia en hospitales públicos portugueses	38
Sistema Nacional de Farmacovigilancia en Brasil y en Portugal: semejanzas, diferencias y desafíos	38

---

## Investigaciones

### 🌀: Cómo protegen las agencias reguladoras de medicamentos? Estudio comparativo

Salud y Fármacos, 27 de octubre de 2020

Etiquetas: regulación, vigilancia pos-comercialización, farmacovigilancia, alertas, seguridad, FDA, EMA, TGA, Health Canada, REMs, minimización de riesgos, transparencia, agencias reguladoras

Un artículo publicado en *Clinical Pharmacology and Therapeutics* [1] compara la forma en que las agencias reguladoras de Australia (TGA), Canadá (Health Canada), La Unión Europea (EMA) y Estados Unidos (FDA) gestionan y diseminan la información sobre la seguridad de los medicamentos. Según estos autores, a partir de la retirada del mercado de rofecoxib en 2004, los reguladores apostaron por acelerar la aprobación de los medicamentos e intensificar su vigilancia pos-comercialización, un proceso que se conoce como “regulación a lo largo del ciclo del medicamento” (life cycle regulation). Según sus defensores, este acercamiento facilita la comercialización de los medicamentos, sin tener que esperar a saber si son seguros, mientras se evita o minimiza el daño a los pacientes a través de los programas de gestión de riesgo.

Ya antes del evento del rofecoxib, los programas de farmacovigilancia habían generado críticas, y a partir de 2004 tanto la FDA como la EMA hicieron cambios regulatorios importantes, que posteriormente otras agencias regulatorias de alrededor del mundo han adoptado. Al utilizar el enfoque de “regulación a lo largo del ciclo del medicamento”, las agencias elaboran un plan de recopilación de datos y de minimización de riesgo antes de permitir la salida del producto al mercado, y utilizan una serie de estrategias para identificar, evaluar y responder a los riesgos emergentes, incluyendo la obligación de realizar estudios pos-comercialización y el establecimiento de condiciones más estrictas para su uso seguro (con la correspondiente comunicación a los prescriptores y usuarios).

Este acercamiento ha acelerado la salida al mercado de medicamentos nuevos, pero su impacto en la seguridad de los productos comercializados ha suscitado preocupación. La FDA no ha podido demostrar que sus actividades pos-comercialización hayan disminuido la prevalencia de eventos adversos.

Los reguladores solo logran anticipar una pequeña proporción de los riesgos pos-comercialización antes de permitir la comercialización de un producto, y entre el 15% y el 30% de los medicamentos durante los 10-12 años pos-comercialización tienen que informar sobre sus efectos adversos graves o ser retirados del mercado. En este contexto, la comunicación entre los reguladores y los profesionales de la salud y con el público cobra especial importancia. Investigaciones previas han demostrado que EE UU, Europa, Canadá y el Reino Unido emiten comunicaciones de seguridad diferentes. Estas cuatro agencias solo emitieron comunicaciones de seguridad para solo el 7% (40 de 573) de los riesgos de los medicamentos comercializados en los cuatro países o regiones.

No hay una definición estandarizada para este tipo de comunicaciones, pero suelen hacerse a través de boletines, comunicaciones dirigidas a los profesionales de la salud, comunicaciones de prensa o a través de anuncios en las páginas electrónicas. Además, las agencias reguladoras pueden exigir cambios al etiquetado/ficha técnica, otras actividades para minimizar el riesgo en el uso de esos productos (por ejemplo, el entrenamiento del personal de salud), o pueden solicitar la retirada del producto del mercado. A continuación, resumimos los puntos más importantes del artículo de Bhasale et al [1].

La Caja 1 incluye las variables que los investigadores tuvieron en cuenta al hacer su estudio:

#### Caja 1. Marco analítico para estudiar las políticas de comunicaciones de seguridad pos-comercialización

##### Gobernanza

- Responsabilidad para evaluar temas de seguridad
- Responsabilidad para comunicar y diseminar información de seguridad pos-comercialización
- Mecanismos y magnitud de la participación del público en la toma de decisiones sobre la seguridad y las comunicaciones de seguridad pos-comercialización

##### Autoridad Legal

- Autoridad para emitir alertas y comunicados de seguridad pos-comercialización
- Autoridad para exigir que las empresas emitan comunicados dirigidos a los prescriptores

##### Papel de la industria

- Participación de la industria en las comunicaciones de seguridad pos-comercialización y otras actividades regulatorias

##### Capacidad para emitir comunicaciones de riesgo

- Objetivos de la comunicación regulatoria, en especial para inducir cambios de comportamiento
- Métodos para comunicar temas pos-comercialización
- Vigilancia y medidas de efectividad
- Guías para escribir y comunicar el riesgo
- Prioridades y estrategias para la comunicación de riesgos

##### Transparencia

- Actas de las reuniones de comités de expertos
- Documentos que expliquen cómo se tomaron las decisiones regulatorias
- Accesibilidad a los datos de seguridad pos-comercialización

### **Gobernanza de la seguridad pos-comercialización y minimización de riesgos**

En ocasiones, cuando los que tienen que emitir alertas de seguridad son los mismos que autorizaron la comercialización del medicamento, puede haber cierta reticencia a admitir que tal vez se equivocaron. Otro problema frecuente es que las oficinas que aprueban los medicamentos nuevos suelen tener más prestigio y recursos que las responsables de la seguridad pos-comercialización.

**FDA.** La oficina de la FDA que aprueba los medicamentos nuevos es diferente de la que realiza la vigilancia pos-comercialización. Al aprobar un medicamento nuevo, se puede solicitar que se hagan estudios de pos-comercialización y/o intervenciones para mitigar el riesgo (IMR), que se conocen como programas REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy).

Las decisiones sobre la seguridad pos-comercialización las toma un grupo multidisciplinario compuesto por evaluadores de medicamentos nuevos, por responsables de la seguridad pos-comercialización, y por expertos en comunicación. Se optó por establecer un grupo multidisciplinario porque no todos evaluaban de igual manera los datos de seguridad pos-comercialización, pero una consecuencia de este enfoque es que no hay una oficina que se responsabilice de estas decisiones. La FDA también puede consultar con comités de expertos e invitar al público.

La oficina responsable de que se hagan los cambios al etiquetado/ficha técnica del medicamento es la misma que aprueba los medicamentos nuevos.

**EMA.** Desde 2012, la responsabilidad por la seguridad pos-comercialización recae sobre un Comité de Farmacovigilancia de Evaluación de Riesgo (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee PRAC), que está compuesto por miembros de las agencias reguladoras de los países miembros, expertos y representantes de los consumidores y de los profesionales de la salud. Un miembro del PRAC hace de redactor para cada tema, con el apoyo de su agencia reguladora y de personal de la EMA. El PRAC hace recomendaciones a: el Comité de la EMA para los Medicamentos de Uso Humano (CHMP en inglés) en lo que concierne a los medicamentos aprobados a través del mecanismo central, y en el caso de los medicamentos aprobados por las agencias reguladoras nacionales al Grupo Coordinador para el Reconocimiento Mutuo y los Procesos Descentralizados (Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralized Procedures).

El PRAC es responsable de todas las tareas de farmacovigilancia pos-comercialización, tanto si los productos se han aprobado por el proceso central como por el nacional o descentralizado. Tanto el PRAC como las agencias nacionales pueden identificar señales de riesgo para la salud pública y proponer una investigación. Las decisiones que toma el PRAC son vinculantes para todos los estados miembros; y las autoridades nacionales, además de detectar las señales de seguridad, son responsables de implementar los planes de gestión de riesgo y tienen que mantener los permisos de comercialización y las fichas técnicas actualizadas.

Las comunicaciones de seguridad las prepara la EMA, con apoyo del PRAC. La EMA se asegura de que las comunicaciones de seguridad sean consistentes en toda la Unión Europea, y las agencias nacionales son responsables de adaptarlas al contexto local y de desarrollar la estrategia nacional de comunicación.

La legislación europea permite las audiencias públicas, pero solo se hacen cuando los reguladores lo consideran importante.

La EMA tiene un repositorio de reacciones adversas que centraliza todas las señales de seguridad de la Unión Europea y del mundo, EudraVigilance.

**Health Canada.** En Health Canada, todos los temas relacionados con la vigilancia pos-comercialización y la comunicación de riesgos recaen en la Oficina de Productos Sanitarios Comercializados (Marketed Health Products Directorate); las oficinas responsables de actualizar las fichas técnicas son la Junta Directiva de Productos Terapéuticos (The Therapeutic Products Directorate) y la Junta Directiva de Terapias Biológicas y Genéticas (The Biologics and Genetic Therapies Directorate). La necesidad de coordinación entre las dos Juntas Directivas ha generado problemas de comunicación, y ha permitido que las empresas puedan decidir si se adhieren o no a las recomendaciones.

Health Canada organiza paneles de expertos para hablar de diferentes temas y puede incluir a miembros del público.

**Therapeutic Goods Administration (TGA),** la agencia reguladora de Australia tiene una oficina responsable de todas las funciones pre-comercialización y de hacer los cambios a la ficha técnica tras la comercialización del producto (Prescription Medicines Authorization), y otra que se encarga de la vigilancia pos-comercialización (Pharmacovigilance and Special Access Branch). La oficina responsable de la vigilancia pos-comercialización también provee asesoría y ayuda a establecer los planes de gestión de riesgo antes de autorizar la comercialización del producto, y supervisa su cumplimiento durante la fase de pos-comercialización.

La TGA cuenta con un Comité Asesor para las actividades pre y pos-comercialización, que incluye a un representante de los consumidores.

En resumen, la única agencia que tiene una agencia separada para tomar decisiones pos-comercialización es la EMA; y también es la única que incluye sistemáticamente al público en la gobernanza de la seguridad pos-comercialización.

### **Autoridad legal para emitir alertas pos-comercialización y el papel de la industria (Ver Cuadro 1).**

**FDA.** La ley FDA Amendments de 2007 exige que la FDA mantenga una página web actualizada con las alertas de seguridad y los productos que se retiran del mercado. Las comunicaciones de seguridad van dirigidas a los profesionales de la salud y a los consumidores, y se diseminan a través de la página web, por correo electrónico y a través de los medios de comunicación social. Lo único que hace la industria es aportar datos. La FDA alerta a la industria 24 horas antes de emitir una alerta de seguridad.

Las Comunicaciones Directas de Seguridad a los Profesionales de la Salud (Direct Healthcare Professional Communications DHPC) están poco regulados. Las empresas pueden emitir DHPCs, pero la FDA solo les puede obligar a hacerlo si al

aprobar el medicamento se estableció un plan para las IMRs. Solo las DHPCs relacionadas con un IMR se diseminan a través de la página web de la FDA.

**Cuadro 1. Alertas pos-comercialización que utilizan las agencias reguladoras**

	Principal vía para emitir alertas	Otros tipos de alerta	¿Se comunican con los prescriptores?	Diseminación
EMA/Unión Europea	Comunicaciones directas de Seguridad a los Profesionales de la Salud (DHPC)	Alertas en la web Boletines o alertas de las agencias reguladoras nacionales	Si. La industria las escribe, y EMA aprueba	La industria distribuye los DHPCs. EMA y algunas agencias nacionales las cuelgan en la página web. Los reguladores nacionales se pueden dirigir a las organizaciones profesionales, de atención médica y de consumidores
FDA	Comunicación de Seguridad de Medicamentos (web)	Podcasts	Solo cuando hay un programa IMRs, la industria escribe, la FDA aprueba	Si hay IMRs, la industria distribuye DHPCs que estarán disponibles en la página de la FDA.  Comunicación de seguridad de medicamentos: en la página web de la FDA, medios de comunicación, vías de distribución digitales que llegan a prescriptores y consumidores, distribución a oficinas federales
Health Canada	Varias formas, incluyendo DHCPs y alertas en la web	Boletín electrónico Alertas a hospitales Comunicaciones al público (con todas las DHCPs) y se colocan en la página web de Health Canada	Si, las puede redactar la industria o Health Canada	La industria distribuye DHCPs a profesionales de la salud y hospitales.  Health Canada coloca alertas en su página web y puede distribuirlas a asociaciones profesionales y a grupos de consumidores y de salud.
TGA	Alertas	Boletín electrónico.  DHCPs a asociaciones y colegios médicos.	No	Las DHCP no están reguladas, es un proceso informal.  La TGA puede diseminar alguna información a las asociaciones profesionales y grupos de consumidores.

**EMA.** La ley exige que la EMA ofrezca al público toda la información de seguridad que considere importante. La industria debe alertar a la EMA sobre su intención de emitir información de seguridad, y debe asegurar que la información es objetiva y no está sesgada.

El PRAC es responsable de los informes de seguridad que emite la EMA. La EMA los disemina en su página web y las agencias reguladoras nacionales pueden traducirlos, adaptarlos a su contexto y decidir cómo disemina la información, pero no pueden cambiar su contenido.

La EMA además publica los detalles del proceso de toma de decisiones.

**Health Canada.** Las leyes y regulaciones canadienses no describen como hay que hacer las comunicaciones pos-comercialización. La Ley Vanessa (Protecting Canadians from Unsafe Drugs Act of 2013) exige que la industria informe todas las medidas adaptadas por las agencias reguladoras del mundo, permite que Health Canada acceda a la información de seguridad que tiene cada una de las empresas farmacéuticas, y autoriza a Health Canada a retirar del mercado los productos que

representen una amenaza para la salud pública. Esta ley no dice nada sobre las comunicaciones de seguridad.

Health Canada dice en sus guías que la industria farmacéutica es responsable de monitorear la seguridad de sus productos y diseminar la información de seguridad de forma oportuna y efectiva; sin embargo, no tiene forma de asegurar que lo hagan.

Health Canada emite las DHPCs y coloca la información en su página web.

**TGA.** La industria farmacéutica debe informar a la TGA sobre todos los problemas de seguridad de sus medicamentos, incluyendo todas las decisiones adoptadas por otras agencias reguladoras de alrededor del mundo.

No hay regulaciones ni leyes que obliguen a la TGA a supervisar las comunicaciones de seguridad pos-comercialización que escribe la industria, pero si hay discusiones informales. La TGA no disemina ninguna de las DHPCs que emite la industria ni las coloca en su página web.

La TGA adopta muchas de las regulaciones de la EMA, y puede hacerlo con o sin tener en cuenta las opiniones del público.

En resumen, la legislación y/o regulación de la FDA y la EMA responsabiliza a estas agencias de las comunicaciones de seguridad pos-comercialización. Health Canada no tiene obligación de hacerlo y TGA solo es parcialmente responsable. La FDA y la EMA son las únicas que tienen que regular las DHPCs que emite la industria.

### Capacidad para emitir comunicaciones de riesgo y efectividad de la vigilancia

No se ha demostrado que las estrategias de minimización de riesgo que implementan los reguladores hayan servido para reducir el daño a los pacientes; y tampoco se sabe si las DHPCs y las alertas de seguridad pos-comercialización influyen en las prescripciones.

Las comunicaciones de seguridad podrían no tener el impacto deseado porque su diseminación es inapropiada o porque es difícil traducir la teoría a la práctica clínica.

La EMA es la única agencia reguladora que, además de informar a los pacientes y profesionales para que tomen mejores decisiones, aporta criterios para mejorar el comportamiento prescriptivo de los profesionales de la salud. Todas las agencias reguladoras menos la TGA han divulgado su plan estratégico para comunicar los riesgos.

La EMA ha elaborado guías sobre la comunicación de riesgos para los reguladores y la industria, incluyendo guías específicas para la comunicación de los riesgos de las vacunas y para los jóvenes. La FDA ha publicado guías para que tanto la FDA como

la industria escriban las DHPCs, para emitir las comunicaciones de riesgo y para clasificar las preocupaciones de seguridad pos-comercialización. Health Canada ha elaborado guías y un template para que la industria escriba las DHPCs; y ha creado una Junta Directiva de Productos de Salud Comercializados (Marketed Health Products Directorate). Después de una comunicación de riesgo, Health Canada puede solicitar más información o recomendar un plan de minimización de riesgos. La TGA cuenta con procesos, criterios, descripciones y templates para todas las alertas regulatorias.

La EMA describe tanto en la regulación, como en las guías y en la estrategia, la forma en que evaluará el impacto de sus alertas de seguridad; y ha hecho evaluaciones. La FDA solo evalúa el impacto de las alertas que forman parte de las IMRs, y la ley exige que desarrolle alianzas fuertes con académicos y profesionales; al igual que la EMA ha estudiado la efectividad de las alertas de seguridad. Según esas evaluaciones, solo 7 de 49 IMR alcanzaron los objetivos de la FDA. La regulación de Health Canada no dice nada sobre las evaluaciones de efectividad, y aunque se publicó un marco de evaluación, no se sabe si lo han implementado. En Australia, ni la legislación ni las guías de la TGA describen como se evaluará la eficacia de las alertas de seguridad.

### Transparencia

Muchos de los cambios que se han hecho en la información que se disemina sobre la seguridad pos-comercialización data del 2005, cuando se empezó a exigir mayor transparencia en la información. Se espera que la transparencia contribuya a aumentar la confianza en que las decisiones regulatorias responden al interés público.

## Cuadro 2. Transparencia en la toma de decisiones y datos de seguridad pos-comercialización

	EMA	FDA	Health Canada	TGA
<b>Alertas de seguridad pos-comercialización</b>				
Documentos que describen la toma de decisiones y los datos para emitir la alerta	Actas de los PRAC.  Evaluación del PRAC Conclusiones científicas para cambiar la información del producto.  Recomendaciones del PRAC	Resumen de los datos en cada PRAC	Cuando Health Canada emite la alerta se publican resúmenes de las revisiones de seguridad, pero si lo hace la industria no se publican. Si la industria quiere proveer información lo tiene que hacer de forma que esté públicamente disponible.  Cuando el riesgo es grave, la Ley Vanessa permite que Health Canada revele la evidencia y el razonamiento que ha llevado a la toma de decisiones	Las actas de las reuniones del Comité Australiano de Medicamentos cuando se discuten temas de seguridad pos comercialización

	EMA	FDA	Health Canada	TGA
Las contribuciones de la industria al proceso y a la toma de decisiones sobre las alertas de seguridad	El papel de la industria y su perspectiva sobre la preocupación de seguridad podría estar descrita en la sección de Conclusiones Científicas de las actualizaciones de seguridades (Periodic Safety Update Report Actualizaciones PSURs) o de las evaluaciones del PRAC.  Las DHPCs dicen que el regulador está de acuerdo con el contenido.	No	Las DHPCs de la industria que publica el regulador incluyen una nota que dice que Health Canada está de acuerdo con la decisión. No hay detalles sobre la discusión con la industria	No
<b>Actividades de evaluación de riesgos</b>				
Actividades de minimización de riesgo: vigentes e históricas	El resumen del plan de manejo de riesgo se actualiza continuamente.  Los temas resueltos no se incluyen	Base de datos con: Objetivos IMRs, materiales, mensajes y archivos.  Requisitos y compromisos pos-comercialización, y su cumplimiento.  No hay una lista centralizada de todos los requisitos para un solo medicamento	No	Resumen del plan de manejo de riesgo establecido al aprobarse la comercialización del producto. Las actualizaciones no se publican
Descripción de los estudios pos-comercialización que exigen los reguladores	Se describen en el plan de manejo de riesgos.  Los protocolos y resúmenes de resultados se publican en el registro de estudios pos-comercialización.  La provisión de datos es voluntaria	Se incluye una descripción breve de los compromisos pos-comercialización y su cumplimiento en el Resumen de la Revisión que se elabora al aprobar el producto y en la página web de la FDA.  No se incluyen detalles de los resultados.	No	Descripciones en el informe público de evaluación del medicamento en el momento de aprobación.  Los protocolos están disponibles en el registro europeo de estudios pos-comercialización (cuando es el mismo protocolo en Australia)
Descripción de los cambios a la información del producto y otros aspectos históricos de la aprobación	Si  Hay procesos establecidos e información pos-comercialización.  Descripción de los cambios a la ficha técnica de cada medicamento en el informe público de evaluación del medicamento, y durante la poscomercialización.  Lista de todas las señales de seguridad del PRAC y cambios en la ficha técnica por fecha Resultados de evaluaciones periódicas de seguridad	No  La carta de respuesta de la FDA incluye un resumen del cambio que se requiere. No hay información sobre lo que dice la industria.  Se publican algunos memorandos de la FDA	Parcial  Desde 2012, actividades pos-comercialización de los nuevos medicamentos y biológicos. Dicen que ha habido un cambio y dan la fecha, pero no explican el contenido del cambio	No

	EMA	FDA	Health Canada	TGA
Disponibilidad de las revisiones a la información del producto	Si	Si	No (solo la versión vigente)	No, solo la versión vigente. A partir de 2010, los informes sobre la evaluación del producto incluyen la información original.
<b>Datos de vigilancia o monitoreo</b>				
Señales de seguridad a las que se da seguimiento	Si, y dice si resultaron en cambios a la ficha técnica	FAERS incluye la lista de los temas a los que da seguimiento	No	No
Se publican los informes de las evaluaciones periódicas de seguridad -PSUR	No, los ciudadanos europeos pueden solicitarlos	No	No	No
Informes de eventos adversos	Eudravigilance: Si	FAERS; Si	Canada Vigilance adverse reaction online database	DAEN: Yes

La mayoría de las agencias permiten acceder a los informes espontáneos de reacciones adversas, pero otra información pos-comercialización, incluyendo los informes periódicos de actualizaciones de seguridad (PSUR) y los resultados de los estudios pos-comercialización que se realizan como condición para la comercialización no siempre están disponibles.

En Europa, el informe de evaluación de cada medicamento (European Public Assessment Report o EPAR) es un archivo de todos los documentos existentes para los medicamentos que se han aprobado. Además, el EPAR "Procedural steps after authorization" describe todos los cambios a la información del producto, cuando se hicieron, y las razones. La EMA también mantiene un registro de todos los estudios pos-comercialización.

La ley Vanessa de Canadá exige que el regulador informe sobre los estudios de seguridad pos-comercialización que exija o la información que solicite a las empresas. En este momento hay poca información disponible sobre las decisiones de pos-comercialización. Esta ley también permite que el regulador revele información comercial, si lo estima necesario para proteger la salud de los humanos.

El marco legal australiano permite la disseminación de información, pero se ha publicado poca información de seguridad pos-comercialización relacionada con la toma de decisiones, los cambios a la información para la prescripción, o con los planes de gestión de riesgos.

#### A modo de conclusión

Los autores concluyen que, entre estos cuatro reguladores, la estructura de gobernanza para la farmacovigilancia de la EMA es la más comprehensiva, porque el PRAC abarca todos los temas de seguridad del medicamento, incluyendo desde antes de su comercialización. También reconocen que por tratarse de una entidad supranacional no es comparable a los reguladores nacionales y dicen que no se sabe si esa estructura se traduce en mejores decisiones o en la mejor oportunidad de la toma de decisiones.

En cuando a los aspectos legales, la FDA y la EMA tienen autoridad para emitir sus propias alertas de seguridad. Estas dos agencias también tienen más injerencia en las DHPCs que emite la industria que Health Canada o la TGA. Sin embargo, ninguna agencia tiene un control completo de las DHPCs de la industria; los reguladores no pueden cambiar el léxico de la industria, y las discusiones entre la agencia y la industria pueden atrasar la disseminación de información.

Estas comunicaciones de riesgo son un arma de doble filo porque su objetivo es proteger a los consumidores, pero a la vez permiten que medicamentos peligrosos sigan en el mercado. En algunas circunstancias, los beneficios de estos medicamentos peligrosos pueden superar sus daños, pero hay ocasiones en que las advertencias no son suficientes para mitigar el daño.

EMA es la única agencia que además de informar trata de influir en el comportamiento de los prescriptores. Solo la FDA y la EMA exigen que la industria evalúe la efectividad de sus estrategias de minimización de riesgo, incluyendo sus comunicaciones, aunque no se han establecido umbrales para determinar los niveles de efectividad. Las pocas evaluaciones que se han hecho han demostrado que se trata de una tarea compleja, y todavía no se cuenta con estrategias claramente efectivas.

En general, las agencias diseminan más información sobre los procesos pre-comercialización que sobre las medidas que toman cuando los medicamentos ya están comercializados. Entre las agencias estudiadas, EMA es la más transparente. En todos los países y regiones, el marco legislativo permite mayor transparencia de información que el que las agencias están ejerciendo actualmente.

Se debería estudiar si las agencias han interiorizado la responsabilidad de proveer información de seguridad o si consideran que su misión principal es controlar las comunicaciones que emite la industria.

**Referencia**

I. Bhasale AL, Sarpatwari A, De Bruin ML, Lexchin J, Lopert R, Bahri P, Mintzes BJ. (2020), Postmarket Safety Communication for

Protection of Public Health: A Comparison of Regulatory Policy in Australia, Canada, the European Union, and the United States. Clin. Pharmacol. Ther. doi:10.1002/cpt.2010 (Nota: hay 157 referencias)

**Asociación entre el tratamiento temprano con tocilizumab y la mortalidad en pacientes críticamente enfermos con COVID-19**

(Association between early treatment with tocilizumab and mortality among critically ill patients with COVID-19)

Gupta S, Wang W, Hayek SS, et al..

JAMA Intern Med. Publicado en línea 20 de octubre, 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.6252

<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2772185>

Traducido por Salud y Fármacos

Etiquetas: tocilizumab, COVID 19, UCI, tratamientos COVID

**Resumen**

**Importancia.** Se necesitan terapias que mejoren la supervivencia de los enfermos críticos con coronavirus 2019 (COVID-19). El tocilizumab, un anticuerpo monoclonal contra el receptor de interleucina 6, puede contrarrestar el síndrome de liberación de citocinas inflamatorias en pacientes graves con COVID-19.

**Objetivo.** Probar si tocilizumab disminuye la mortalidad en esta población.

**Diseño, entorno y participantes.** Los datos de este estudio provienen de un estudio multicéntrico de cohorte que incluyó a 4.485 adultos con COVID-19 ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI) de 68 hospitales de los EE UU entre el 4 de marzo y el 10 de mayo de 2020. Los adultos enfermos críticos con COVID-19 se categorizaron según si recibieron o no tocilizumab durante sus dos primeros días de ingreso en la UCI. Los datos se recopilaban retrospectivamente hasta el 12 de junio de 2020. Se usó un modelo de regresión de Cox con ponderación de probabilidad inversa para ajustar por factores de confusión.

**Exposiciones.** Tratamiento con tocilizumab durante los 2 primeros días de ingreso en UCI.

**Principales resultados y medidas.** Se compararon las diferencias de riesgo en: el tiempo hasta la muerte, comparación de los cocientes de riesgo (HR) y mortalidad a los 30 días.

**Resultados.** Entre los 3.924 pacientes incluidos en el análisis (2.464 varones [62,8%]; mediana de edad 62 años [rango intercuartílico {IQR}, 52-71]), 433 (11,0%) recibieron tocilizumab durante los dos primeros días de ingreso en la UCI. Los pacientes tratados con tocilizumab eran más jóvenes (mediana de edad, 58 [IQR, 48-65] frente a 63 [IQR, 52-72]

años) y tenían una mayor prevalencia de hipoxemia al ingreso en la UCI (205 de 433 [47,3%] frente a 1.322 de 3.491 [37,9%], utilizaban ventilación mecánica y tenían una relación entre la presión arterial parcial de oxígeno y la fracción de oxígeno inspirado <200 mm Hg) que los pacientes no tratados con tocilizumab. Después de aplicar la ponderación de probabilidad inversa, las características iniciales y de gravedad de la enfermedad estaban bien equilibradas entre los grupos.

Murieron un total de 1.544 pacientes (39,3%), incluyendo 125 (28,9%) tratados con tocilizumab y 1.419 (40,6%) que no recibieron tocilizumab. En el análisis primario, durante una mediana de seguimiento de 27 días (IQR, 14-37), los pacientes tratados con tocilizumab tuvieron un menor riesgo de muerte en comparación con los no tratados con tocilizumab (HR, 0,71; IC del 95%, 0,56- 0,92). La mortalidad estimada a 30 días fue del 27,5% (IC del 95%, 21,2% -33,8%) en los pacientes tratados con tocilizumab y del 37,1% (IC del 95%, 35,5% -38,7%) en los pacientes no tratados con tocilizumab (diferencia de riesgo, 9,6%; IC del 95%, 3,1% -16,0%).

**Conclusiones y relevancia.** Entre los pacientes críticamente enfermos con COVID-19 incluidos en este estudio de cohorte, el riesgo de mortalidad hospitalaria fue menor entre los pacientes tratados con tocilizumab durante los primeros 2 días de ingreso a la UCI en comparación con los pacientes cuyo tratamiento no incluyó uso de tocilizumab. Sin embargo, los hallazgos pueden ser susceptibles a factores de confusión que no se han medido, y se necesitan más ensayos clínicos aleatorios.

Nota de Salud y Fármacos: Otros estudios con muestras más pequeñas no habían mostrado que el tocilizumab tuviera un efecto positivo. Este caso demuestra que en lugar de hacer múltiples estudios con muestras reducidas hay que hacer estudios de gran tamaño que puedan demostrar si hay diferencias en mortalidad.

**☞EPOC y agonistas beta-2 inhalados de acción prolongada: eventos cardiovasculares**

Rev Prescrire 2019; 39(428):428-9

Traducido por Salud y Fármacos

Etiquetas: EPOC, agonistas -beta 2, agonistas -beta 2 de acción prolongada, formoterol, indacaterol, olodaterol, salmeterol, vilanterol, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, eventos adversos, farmacovigilancia, evento acardiocvascular

• Un estudio de casos y controles publicado en 2018, con un total de 300.000 pacientes con EPOC, 38.000 de ellos víctimas de un evento cardiovascular, mostró una correlación entre la

exposición reciente a agonistas beta-2 de acción prolongada y eventos cardiovasculares. Se observó que una primera prescripción de uno de estos fármacos en los 30 días previos se asoció con un riesgo 1,5 veces mayor de un evento cardiovascular en comparación con los controles, incluyendo en aquellos sin antecedentes conocidos de cardiopatía.

• Otros dos estudios epidemiológicos, realizados en 2016 y

2017, mostraron resultados consistentes. Además, un vínculo causal es plausible, dados los efectos simpaticomiméticos conocidos de estos fármacos.

Los agonistas beta-2 inhalados de acción prolongada, como formoterol, indacaterol, olodaterol, salmeterol y vilanterol, se utilizan en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) por sus propiedades broncodilatadoras [1, 2]. En comparación con la ausencia de tratamiento, formoterol y salmeterol reducen la disnea y las exacerbaciones agudas, y previenen unas 2 hospitalizaciones por cada 100 pacientes con EPOC de moderado a severo, tratados durante 7 meses. Al igual que con los agonistas beta-2 en general, conllevan un riesgo conocido de efectos adversos cardiovasculares relacionados con su acción simpaticomimética.

¿Cuál es la magnitud de los efectos adversos cardiovasculares de los agonistas beta-2 de acción prolongada en pacientes con EPOC?

Un meta-análisis de 24 ensayos clínicos controlados con placebo publicados en 2015, con un total aproximado de 20.000 pacientes, no detectó que hubiera un aumento de la mortalidad cardiovascular [3]. Sin embargo, datos epidemiológicos más recientes han mostrado una asociación entre la exposición reciente a estos fármacos y los eventos cardiovasculares.

**Asociación entre una primera prescripción y eventos cardiovasculares en el mes posterior.** Se llevó a cabo un estudio de casos y controles utilizando una cohorte de 284.220 pacientes con EPOC mayores de 40 años (edad media 71 años), 69% de ellos hombres. Los datos procedían de la base de datos de reembolso de seguros sanitarios de Taiwán, correspondientes al periodo entre 2007 y 2011 [4].

Se compararon 37.719 pacientes ingresados en el hospital o atendidos en el servicio de urgencias por síntomas cardiovasculares relacionados con arteriopatía coronaria, arritmia, insuficiencia cardíaca o ictus isquémico con 146.139 controles (es decir, aproximadamente 1 caso por cada 4 controles) emparejados en función de la gravedad de la EPOC y los factores de riesgo cardiovascular.

Una primera prescripción de un fármaco agonista beta-2 de acción prolongada en los 30 días previos se asoció con un riesgo 1,5 veces mayor de sufrir un evento cardiovascular en comparación con los controles (riesgo relativo [RR] estimado 1,5; intervalo de confianza del 95% [IC95]: 1,4 – 1,7), incluso entre aquellos sin antecedentes conocidos de cardiopatía [4].

Esta diferencia desapareció con una mayor duración de uso.

**Otros estudios con resultados consistentes.** En EE UU se realizó un estudio de cohortes durante el periodo 2001-2012 con un total de 61.651 pacientes con EPOC, mayores 40 años, identificados en una base de datos de una empresa de seguros [5].

Alrededor del 4% de los pacientes fueron hospitalizados o atendidos en un servicio de urgencias por un trastorno cardiovascular durante los 90 días posteriores al inicio del tratamiento con un broncodilatador inhalado de acción prolongada. El riesgo fue mayor con un agonista beta-2 de acción

prolongada que con un antagonista muscarínico (RR = 1,3; IC95: 1,1 – 1,6) [5].

Durante el periodo 2009-2011 se realizó un estudio de casos y controles con una cohorte surcoreana de más de 1 millón de pacientes con EPOC a quienes describieron fármacos inhalados. 11.054 pacientes presentaron un infarto de miocardio. La administración de agonistas beta-2 de acción prolongada durante al menos 30 de los 90 días previos al evento se observó con mayor frecuencia en pacientes que habían experimentado un infarto de miocardio que en los controles no afectados: riesgo relativo estimado 1,3 (IC95: 1,1 – 1,6) [6].

**Mecanismo simpaticomimético.** Los agonistas beta-2 tienen propiedades simpaticomiméticas en el organismo, y algunas de ellas se emplean en medicina, como para la broncodilatación y la relajación uterina. También actúan, en menor medida, sobre los receptores beta-1 que se encuentran principalmente en el miocardio, lo que provoca un incremento de la frecuencia y la contractibilidad cardíaca, una aceleración de la conducción auriculoventricular y un aumento del automatismo cardíaco. Así mismo se acompañan de riesgo de angina, infarto de miocardio y prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma [2, 7, 8].

En Francia, las Fichas Técnicas para estos fármacos no son del todo explícitas. Por ejemplo, la Ficha Técnica para Serevent<sup>o</sup>, basado en salmeterol, con fecha de agosto de 2018, aconseja “precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular pre-existente”, pero no menciona claramente el riesgo de arteriopatía coronaria de eventos cardiovasculares en general [9].

**En la práctica.** De acuerdo con las propiedades farmacológicas conocidas de los agonistas beta-2, los resultados de los estudios epidemiológicos sugieren un mayor riesgo cardiovascular relacionado con los agonistas beta-2 de acción prolongada en pacientes con EPOC, particularmente al comienzo del tratamiento.

Es importante tratar este tema con los pacientes cuando se considera el uso de uno de estos fármacos, teniendo en cuenta que los antagonistas muscarínicos inhalados también conllevan un riesgo de efectos adversos cardiovasculares [10].

#### Búsqueda bibliográfica hasta el 3 de abril de 2019

1. Prescrire Editorial Staff “Chronic obstructive pulmonary disease. Useful medications for patients with recurrent symptoms” *Prescrire Int* 2016; 25 (176): 272-277.
2. Prescrire Rédaction “Bêta-2 stimulants” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2019.
3. Xia N et al. “Inhaled long-acting beta2-agonists do not increase fatal cardiovascular adverse events in COPD: A meta-analysis” *PLoS One* 2015; 10 (9): 14 páginas.
4. Wang MT et al. “Association of cardiovascular risk with inhaled long-acting bronchodilators in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A nested case-control study” *JAMA Intern Med* 2018; 10 páginas + anexos: 24 páginas.
5. Aljaafareh A et al. “Risk of cardiovascular events after initiation of long-acting bronchodilators in patients with chronic obstructive lung disease: A population-based study” *SAGE Open Med* 2016; 4: 1-9.
6. Lee CH et al. “Inhaled bronchodilators and acute myocardial infarction: a nested case-control study” *Sci Rep* 2017; 7 (1): 17915.
7. Prescrire Rédaction “Substances agissant via les récepteurs bêtaadrénergiques: une sélectivité relative” *Rev Prescrire* 2015; 35 (381): 494.

8. Prescrire Rédaction "Les sympathomimétiques" *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2019.  
9. ANSM "RCP-Serevent Diskus" 6 de agosto de 2018: 7 páginas.

10. Prescrire Rédaction "Prescrire en questions: Les atropiniques inhalés: quels risques cardiovasculaires?" *Rev Prescrire* 2011; 31(328): 154-156.

## ☼ Terapia con testosterona para hombres: más evidencia de riesgo de coágulos sanguíneos

(*Testosterone therapy for men: More evidence of blood clot risk*)

*Worst Pills Best Pills Newsletter*, septiembre 2020

Traducido por Salud y Fármacos

Etiquetas: testosterona, hipogonadismo, coágulos, accidente cerebrovascular, enfermedad cardiovascular, infarto de miocardio, eventos adversos, líbido

La testosterona es una hormona sexual que se produce principalmente en los testículos de los hombres. Es esencial para el crecimiento, el desarrollo de los órganos sexuales y el mantenimiento de las características masculinas del adulto, incluyendo la masa muscular, el vello facial, la producción de esperma y la libido [1, 2].

En los hombres, los niveles de testosterona en sangre alcanzan su punto máximo a los 17 años y permanecen estables hasta la tercera y cuarta décadas de la vida, después van disminuyendo gradualmente [3]. Estas disminuciones naturales de testosterona relacionadas con la edad a veces se asocian con disminuciones en los niveles de energía y de la función sexual [4, 5]. Sin embargo, no hay evidencia concluyente de que estos síntomas se deban a los niveles bajos de testosterona o que el tratamiento con testosterona pueda ser útil [6].

La FDA ha aprobado varias formas distintas de productos de testosterona sintética (puede ver la lista en el Cuadro adjunto). Los productos de testosterona de venta con receta solo están aprobados para el tratamiento de un pequeño grupo de pacientes masculinos: los que tienen "hipogonadismo clásico", definido como una producción inadecuada de testosterona debido a ciertas condiciones médicas. Estas afecciones incluyen enfermedad genética, daño testicular por quimioterapia o inflamación y daño a las partes del cerebro (incluyendo la glándula pituitaria) que estimulan la producción de testosterona en los testículos [7].

### Productos con testosterona que se venden con receta en EE UU\*

Formas	Nombres de marca
Metiltestosterona	
Tabletas o cápsulas orales	Android 25,* Testred*
Testosterona	
Pellets Implantados	Testopel*
Inyectable (en el músculo)	Aveed,* Depo-Testosterone*
Inyectable (infradérmico)	Xyosted (Autoinjector)**
Gel nasal	Natesto*
Tabletas o cápsulas orales	Jatenzo**
Parche transdérmico, liberación prolongada	Androderm*
Gel transdérmico	AndroGel,* Fortesta,* Testim,* Vogelxo*

\* Designado para uso limitado

\*\* Designado para no usar

Es importante destacar que la FDA no ha aprobado los medicamentos de testosterona para tratar a los hombres que experimentan una disminución de la testosterona propia de la edad - un uso "no autorizado" que las compañías farmacéuticas habían fomentado durante muchos años. En 2015, la FDA advirtió contra el uso de estos productos para esta indicación porque no se ha demostrado que dicho uso sea efectivo, y puede aumentar el riesgo de ataque cardíaco y accidente cerebrovascular [8].

Los riesgos de la terapia con testosterona incluyen tromboembolismos venosos (coágulos de sangre en las venas profundas, generalmente en las piernas o los pulmones), que pueden poner en peligro la vida y requieren atención médica inmediata [9]. Entre la población total de EE UU, anualmente, se producen coágulos de sangre en aproximadamente 900.000 adultos, y entre el 10% y el 30% de esos eventos causan la muerte en un mes [10].

Un gran estudio observacional reciente apoya la preocupación de que la terapia con testosterona aumente el riesgo de formación de coágulos sanguíneos. Este estudio aparece en la edición de febrero de la revista *Journal of the American Medical Association (JAMA) Internal Medicine*.

### El estudio de JAMA Internal Medicine [11]

Los investigadores utilizaron las historias clínicas de pacientes con seguro médico privado y derechohabientes de Medicare para identificar a 39.622 hombres sin cáncer que, entre 2011 y 2017, experimentaron un primer coágulo sanguíneo venoso o pulmonar y habían tenido cobertura por ese seguro durante un mínimo de 12 meses antes de ese evento. Los investigadores dividieron esta muestra en dos grupos. Un grupo fue de 3.110 hombres con facturas médicas que indicaban que tenían hipogonadismo clásico. El segundo grupo incluyó a 36.512 hombres sin facturas médicas por hipogonadismo clásico.

Luego, los investigadores establecieron si los pacientes habían recibido prescripciones de testosterona durante los seis meses inmediatamente previos (seis a cero meses antes) al coágulo de sangre y por separado durante los seis meses más distantes a haber tenido el coágulo (12 a seis meses antes). Luego, se comparó la tasa de prescripción de testosterona entre los dos períodos de tiempo.

En este diseño, cada paciente sirve como su propio control de 12 a seis meses antes del coágulo, y luego "se cruza" al período de exposición de seis a cero meses antes del coágulo. Este tipo de diseño tiene la ventaja de incorporar automáticamente los aspectos individuales que normalmente no varían mucho en 12 meses, como el nivel socioeconómico y la presencia de otras enfermedades crónicas que pueden afectar el riesgo de coágulos.

Esta ventaja de diseño es importante porque estos factores pueden sesgar fácilmente los resultados de los estudios observacionales que evalúan los riesgos de los medicamentos.

Los investigadores encontraron que el 43% de los que tenían hipogonadismo y el 1% de los que no tenían este diagnóstico recibieron recetas de testosterona durante los 12 meses que cubrió el estudio. Su análisis principal reveló que para ambos grupos de pacientes las prescripciones de testosterona eran aproximadamente dos veces más probables en los seis meses inmediatamente anteriores a la formación del coágulo que en el período de "control" de los seis meses anteriores. Las tasas más altas de uso de testosterona ocurrieron en los tres meses anteriores a la formación del coágulo de sangre. Estos hallazgos son consistentes con la exposición reciente a la terapia con testosterona, que se asocia con un mayor riesgo a corto plazo de coágulos sanguíneos. En consecuencia, el estudio proporciona nueva evidencia de que el uso de testosterona aumenta el riesgo a corto plazo de coágulos sanguíneos, con o sin un diagnóstico previo de hipogonadismo clásico.

### Lo que puede hacer

A menos que sea un hombre con un diagnóstico confirmado de hipogonadismo clásico, no debe tomar testosterona. No use las marcas de testosterona Jatenzo o Xyosted por ningún motivo porque, a diferencia de otros productos de testosterona, tienen advertencias de recuadro negro en su etiqueta que indican que causan un aumento de la presión arterial, lo que aumenta el riesgo de ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares. Nunca use testosterona para aliviar los cambios atribuibles al envejecimiento normal. Otros remedios, como hacer ejercicio y mantener un peso saludable, son más seguros y, en general, más beneficiosos.

Si usa testosterona, esté atento a los síntomas de coágulos sanguíneos en las piernas (dolor o hinchazón) o pulmones (dificultad para respirar), especialmente durante los primeros meses de tratamiento. Además, esté alerta a los síntomas de efectos adversos cardiovasculares: dolor o presión en el pecho, dificultad para respirar, frecuencia cardíaca rápida o irregular, dificultad para hablar o debilidad en un lado del cuerpo. Busque atención médica de inmediato si experimenta alguno de estos síntomas.

### 🌿 Lamotrigina: prevención de reacciones adversas cutáneas graves

*Revue Prescrire* 2019; 39(431):666-668

Traducido por Salud y Fármacos

Etiquetas: lamotrigina, epilepsia, trastorno bipolar, Stevens-Johnson, eventos adversos, Lamictal, necrólisis epidérmica tóxica, enfermedad de la piel, reacción cutánea, ácido valproico

### Resumen

- Lamotrigina se utiliza para el tratamiento de la epilepsia y el trastorno bipolar. Puede provocar reacciones adversas cutáneas graves (RACGs), incluyendo la necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de Stevens-Johnson.
- El riesgo de una RACG aumenta en diversas circunstancias, como por ejemplo cuando se inicia el tratamiento con lamotrigina a una dosis demasiado alta o se aumenta la dosis

### Referencias

1. Review of testosterone products. Worst Pills, Best Pills News. May 2019  
[https://www.worstpills.org/member/newsletter.cfm?n\\_id=1262](https://www.worstpills.org/member/newsletter.cfm?n_id=1262). Accessed July 6, 2020.
2. Testosterone levels test. MedlinePlus. <https://medlineplus.gov/lab-tests/testosterone-levels-test/>. Accessed July 6, 2020.
3. Testosterone and Aging: Clinical Research Directions. Catharyn T. Liverman, Dan G. Blazer, Editors; Committee on Assessing the Need for Clinical Trials of Testosterone Replacement Therapy. The National Academies Press. 2004.
4. Considering testosterone therapy to help you feel younger and more vigorous as you age? Know the risks before you decide. <https://www.mayoclinic.org/healthy-lifestyle/sexual-health/in-depth/testosterone-therapy/art-20045728?p=1>. Accessed July 6, 2020.
5. Review of testosterone products. Worst Pills, Best Pills News. May 2019  
[https://www.worstpills.org/member/newsletter.cfm?n\\_id=1262](https://www.worstpills.org/member/newsletter.cfm?n_id=1262). Accessed July 6, 2020.
6. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: FDA cautions about using testosterone products for low testosterone due to aging; requires labeling change to inform of possible increased risk of heart attack and stroke with use. March 3, 2015. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM436270.pdf>. Accessed July 14, 2020.
7. AbbVie Inc. Label: testosterone gel (ANDROGEL). February 2019. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/021015s0451bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/021015s0451bl.pdf). Accessed July 6, 2020.
8. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: FDA cautions about using testosterone products for low testosterone due to aging; requires labeling change to inform of possible increased risk of heart attack and stroke with use. March 3, 2015. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM436270.pdf>. Accessed July 14, 2020.
9. New research links testosterone to risk of dangerous blood clots. Worst Pills, Best Pills News. April 2017. [https://www.worstpills.org/member/newsletter.cfm?n\\_id=1099](https://www.worstpills.org/member/newsletter.cfm?n_id=1099). Accessed July 6, 2020.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Data and statistics on venous thromboembolism. <https://www.cdc.gov/ncbddd/dvt/data.html>. Accessed July 6, 2020.
11. Walker RF, Zakai NA, MacLehose RF, et al. Association of testosterone therapy with risk of venous thromboembolism among men with and without hypogonadism. *JAMA Internal Medicine*. 2020;180(2):190-197.

demasiado rápido; si previamente había tenido una erupción cutánea durante el tratamiento con lamotrigina, aunque hubiera sido benigna; con el uso concomitante de ácido valproico o uno de sus derivados, ya que puede provocar una sobredosis; en los jóvenes; y con la presencia de una serie de trastornos y factores genéticos o inmunológicos.

- La confusión con los nombres de otros fármacos ha provocado erupciones cutáneas graves relacionadas con fármacos, incluyendo la necrólisis epidérmica tóxica, por no haber podido ir aumentando gradualmente la dosis.
- En la práctica, al prescribir, dispensar y administrar

lamotrigina, los profesionales sanitarios deben advertir a los pacientes que estén atentos a la aparición de lesiones cutáneas o mucosas y fiebre sin causa aparente, y que notifiquen estos trastornos de inmediato. Cuando se sospeche una necrólisis epidérmica tóxica o el síndrome de Stevens-Johnson, debe suspenderse el tratamiento con lamotrigina lo antes posible. La supervivencia del paciente bien puede depender de ello.

La lamotrigina se utiliza para el tratamiento de la epilepsia y el trastorno bipolar. Puede provocar RACGs, incluyendo la necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de Stevens-Johnson [1-3]. La interrupción temprana del fármaco causante se asocia con menor mortalidad que la interrupción tardía [4, 5].

La necrólisis epidérmica tóxica es el tipo más grave de erupción ampollosa y casi siempre es inducida por fármacos [4, 5]. Se caracteriza por lesiones cutáneas y mucosas, y síntomas constitucionales. Generalmente comienza con síntomas similares a los de la gripe, acompañados de una sensación de ardor en los ojos o disfgia. Casi todos los pacientes presentan erosiones de las mucosas oral, conjuntival o vaginal, que a veces preceden a las lesiones cutáneas. En ocasiones, se ven afectadas las mucosas respiratoria y gastrointestinal. La epidermis eritematosa se desprende en grandes láminas, dejando expuesta la dermis subyacente. Por regla general, más del 30% de la superficie corporal se ve afectada de esta manera [4, 5]. Es mortal en más de un tercio de los casos y puede tener secuelas graves.

El síndrome de Stevens-Johnson es una forma menos extensa de necrólisis epidérmica tóxica, con desprendimiento epidérmico de menos del 10% de la superficie corporal. El síndrome de Stevens-Johnson en ocasiones progresa a necrólisis epidérmica tóxica.

Un estudio francés mostró que una cuarta parte de las RACGs inducidas por fármacos estaban relacionadas con el uso inadecuado del fármaco causante y, por lo tanto, eran evitables [6].

¿Qué situaciones incrementan el riesgo de necrólisis epidérmica tóxica o del síndrome de Stevens-Johnson durante el tratamiento con lamotrigina?

Este artículo revisa las principales respuestas que hemos hallado a esta pregunta hasta mediados de 2019.

**Principalmente durante los primeros meses de exposición.** La mayoría de los casos de necrólisis epidérmica tóxica o del síndrome de Stevens-Johnson atribuidos a la lamotrigina se han producido durante las primeras 8 semanas de tratamiento. Sin embargo, se han observado casos después de hasta un año de exposición [1, 2, 7-9].

En un estudio japonés de una cohorte de 989 pacientes tratados con lamotrigina para el trastorno bipolar y que recibieron seguimiento durante un año, se identificaron trastornos cutáneos en 130 pacientes (13%). El 74% de los efectos adversos cutáneos se produjeron durante los primeros dos meses de exposición, incluyendo 20 trastornos cutáneos graves [10]. Dos pacientes presentaron síndrome de Stevens-Johnson, uno de los ellos con secuelas duraderas.

Estos datos coinciden con los de la Ficha Técnica francesa de Lamictal<sup>o</sup> (lamotrigina) de 2019, así como sus versiones genéricas, que establecen que la incidencia de erupciones cutáneas graves es aproximadamente de 1 a 2 por cada 1.000 pacientes adultos [1].

**Superar la dosis inicial recomendada o aumentar la dosis demasiado rápidamente.** Se sabe que comenzar el tratamiento con lamotrigina a una dosis demasiado elevada y aumentar la dosis demasiado rápidamente incrementa el riesgo de desarrollar necrólisis epidérmica tóxica.

La Ficha Técnica francesa de 2019 recomienda que se haga un aumento gradual de la dosis durante las primeras cuatro semanas de tratamiento, así como en los pacientes que reinicien el tratamiento con lamotrigina después de una interrupción del tratamiento de solo tres días, teniendo en cuenta que la semivida de eliminación varía ampliamente entre los pacientes: entre 14 y 103 horas en adultos sanos, con una media de unas 33 horas según la Ficha Técnica francesa. La semivida también se ve muy afectada (hacia arriba o hacia abajo) por una variedad de interacciones farmacológicas, en particular con ácido valproico [1, 2].

**Reintroducción tras una reacción adversa cutánea benigna.** Los trastornos cutáneos pueden reaparecer y ser de gravedad tras la reintroducción de lamotrigina en pacientes que han desarrollado previamente una erupción cutánea durante su tratamiento con lamotrigina [1, 2, 11].

Un equipo estadounidense analizó 1.022 casos clínicos de pacientes tratados con lamotrigina de forma ambulatoria. 122 pacientes desarrollaron una erupción cutánea que requirió la retirada de la lamotrigina. Después de sopesar la gravedad de la erupción inicial con los beneficios esperables de lamotrigina, 27 pacientes reiniciaron el tratamiento con el fármaco. Los trastornos cutáneos reaparecieron en cinco pacientes y en dos casos fueron graves. En un análisis de 48 casos clínicos publicados de reexposición a lamotrigina tras una erupción cutánea previa, hubo dos factores que se asociaron a una mayor incidencia de recurrencia de trastornos cutáneos: la gravedad del trastorno cutáneo inicial y la reexposición en las cuatro semanas posteriores a la reacción cutánea inicial [11].

**Uso concomitante de ácido valproico.** El ácido valproico inhibe fuertemente el metabolismo de lamotrigina, aumentando su concentración plasmática y sus efectos adversos, y prolongando así su semivida de eliminación, generalmente por un factor de aproximadamente 2 [1, 2, 12].

Por ejemplo, una niña de 11 años sin antecedentes de alergia fue hospitalizada con un exantema eritematoso maculopapular que posteriormente se tornó ampolloso, con eritema confluyente que cubría más del 90% de la superficie corporal, afectación ocular y oromucosa y fiebre. Las lesiones se desarrollaron dos semanas después de agregar lamotrigina 25 mg al día (es decir, 0,75 mg / kg / día) al tratamiento existente que incluía ácido valproico. Tras la retirada de la lamotrigina, las lesiones revirtieron lentamente [13]. Según la Ficha Técnica francesa de 2019, la dosis recomendada de lamotrigina durante las dos primeras semanas de tratamiento para niños entre 2 y 12 años en esta indicación es de 0,15 mg / kg / día [1, 2, 9, 13].

Un estudio canadiense analizó 57 casos clínicos del síndrome de Stevens-Johnson o de necrólisis epidérmica tóxica atribuidos a la lamotrigina, publicados entre 1985 y 1998 o identificados en la base de datos del centro de farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud (OMS) [12]. Se notificó el uso concomitante de ácido valproico en el 64% de los casos de necrólisis epidérmica tóxica y en el 74% de los casos del síndrome de Stevens-Johnson.

Otro estudio analizó 486 casos clínicos del síndrome de Stevens-Johnson o de necrólisis epidérmica tóxica atribuida a lamotrigina en niños de hasta 17 años, identificados en la misma base de datos de la OMS entre 1994 y 2015. En el 97% de los casos en que se disponía de información, los trastornos se produjeron durante las ocho semanas posteriores al inicio del tratamiento con lamotrigina. El uso concomitante de ácido valproico se mencionó en una mayor proporción de casos de necrólisis epidérmica tóxica o síndrome de Stevens-Johnson atribuidos a lamotrigina que entre los casos de efectos adversos no cutáneos atribuidos a lamotrigina (43% frente al 19%;  $p < 0,05$ ) [8].

**Confusión entre nombres farmacológicos.** Los errores de dispensación han llevado a que pacientes reciban lamotrigina en lugar de otro fármaco y desarrollen RCAGs porque la dosis no se aumentó de forma gradual.

Por ejemplo, se han notificado casos de confusión en Francia y en otros países entre los medicamentos Lamictal<sup>o</sup> (lamotrigina) y Lamisil<sup>o</sup> (terbinafina, un fármaco antifúngico), provocando efectos adversos graves [14, 15]. En uno de esos casos, una mujer de 54 años tomó lamotrigina en lugar de terbinafina, prescrito para una infección micótica leve de las uñas. La paciente desarrolló fiebre, exantema generalizado, edema facial, disfagia, trastornos bronquiales, renales y hepáticos e hipereosinofilia. La dosis inicial de lamotrigina administrada por error fue alta y no se incrementó de forma gradual [15].

En EE UU se identificaron trece casos de errores de dispensación, incluyendo seis en 2017, debido a la confusión entre Lamictal<sup>o</sup> (lamotrigina) y Labetalol<sup>o</sup> (labetalol, un betabloqueante) en las recetas escritas a mano. Se produjeron reacciones cutáneas en dos casos. Otro factor que puede generar confusión entre los fármacos es el parecido visual entre los colores, las concentraciones y los nombres en el envase [16]. La lamotrigina también se ha confundido con el fármaco antiviral lamivudina, que se utiliza en el tratamiento de la infección por VIH y la hepatitis B [16].

**Mayor riesgo en niños que en adultos.** Varios estudios han demostrado que el riesgo de necrólisis epidérmica tóxica o del síndrome de Stevens-Johnson es mayor en niños que en adultos [8, 13, 17]. Los datos disponibles de varios ensayos clínicos sugieren que entre 1 de cada 300 y 1 de cada 100 niños tratados con lamotrigina desarrollan erupciones cutáneas que requieren hospitalización, mientras que aproximadamente 1 de cada 500 adultos tratados con lamotrigina para la epilepsia desarrollan erupciones cutáneas graves [1]. En los niños, la aparición inicial de una erupción cutánea junto con fiebre puede confundirse con una infección, retrasando así el cese del tratamiento con lamotrigina [1].

Un estudio retrospectivo basado en datos de la OMS mostró que los niños entre 2 y 11 años parecen tener un mayor riesgo de desarrollar una RCAG [8].

**Varios trastornos y factores genéticos o inmunológicos.** Las erupciones cutáneas graves durante la terapia con lamotrigina parecen ser más comunes en pacientes con infección por VIH, lupus eritematoso o artritis reumatoide [17, 18]. Un análisis de una serie de 14 casos de necrólisis epidérmica tóxica observada en pacientes VIH+ mostró que el riesgo era mayor en los pacientes más inmunocomprometidos [18].

Los cambios fisiológicos durante el embarazo pueden afectar a los niveles plasmáticos de lamotrigina. Los niveles plasmáticos de lamotrigina de la madre pueden aumentar rápidamente tras el parto, con el riesgo de sufrir efectos adversos dosis-dependientes, por lo que deben recibir un seguimiento estrecho [1].

Se ha sugerido la posibilidad de una predisposición genética a las RACGs. En 2019 se iniciaron estudios sobre los alelos HLA asociados con mayor frecuencia con este tipo de reacciones [19, 20].

**En la práctica.** Al considerar el tratamiento para la epilepsia o el trastorno bipolar con lamotrigina, se debe tener en cuenta el riesgo de desarrollar una RACG, especialmente en presencia de factores predisponentes (uso concomitante de ácido valproico, erupción cutánea previa durante el tratamiento con lamotrigina, en jóvenes, etc.). Al prescribir lamotrigina o reiniciar el tratamiento tras su suspensión durante unos días, es importante comenzar con dosis bajas y aumentarlas lentamente. Se debe avisar a los pacientes que es necesario ajustar la dosis si se interrumpe el tratamiento con lamotrigina durante más de tres días. Es mejor decidir con un profesional sanitario el régimen a seguir para volver a aumentar las dosis de forma lenta y gradual.

Al prescribir, dispensar o controlar el tratamiento con lamotrigina, los profesionales sanitarios deben, por el bien de sus pacientes, recordarles el riesgo de reacciones cutáneas, los primeros signos a tener en cuenta y la importancia de notificarlos lo antes posible. Los principales signos que deben vigilar son el desarrollo de lesiones cutáneas o mucosas, sensación de ardor en los ojos y fiebre sin causa aparente. Tan pronto como se sospeche una necrólisis epidérmica tóxica o el síndrome de Stevens-Johnson, se debe suspender el tratamiento con lamotrigina lo antes posible. La supervivencia del paciente bien puede depender de ello. Es muy peligroso reintroducir lamotrigina después de un episodio de esta naturaleza.

#### Búsqueda bibliográfica hasta el 6 de agosto de 2019

1. ANSM "RCP-Lamictal 200 mg" 1 de marzo de 2019: 15 páginas.
2. USFDA "Full prescribing information – Lamictal" Julio 2018: 69 páginas.
3. Prescrire Rédaction "Les effets indésirables cutanés de la lamotrigine" *Rev Prescrire* 2004; 24 (255): 749.
4. Prescrire Rédaction "Syndromes de Lyell et syndromes de Stevens-Johnson d'origine médicamenteuse" *Rev Prescrire* 2008; 28 (295): 347-350.
5. "Syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson médicamenteux" *Interactions Médicamenteuses* 2019.
6. Prescrire Editorial Staff "Severe cutaneous adverse drug reactions: sometimes avoidable" *Prescrire Int* 2019; 28 (200): 18.
7. Micromedex "Lamotrigine DrugDex evaluations" 4 de junio de 2018. [www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com) acceso 6 de junio de 2018: 77

- páginas.
8. Egunsola O et al. "Retrospective review of paediatric case reports of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with lamotrigine from an international pharmacovigilance database" *BMJ Paediatr Open* 2017; 6 páginas.
  9. "Lamotrigine". En: "Martindale The Complete Drug Reference" The Pharmaceutical Press, Londres. www.medicinescomplete.com acceso 11 de marzo de 2019: 31 páginas.
  10. Terao T et al. "Assessment of safety and efficacy of lamotrigine over the course of 1-year observation in Japanese patients with bipolar disorder: post-marketing surveillance study report" *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017; 13: 1441-1448.
  11. Aiken CB and Orr C "Rechallenge with lamotrigine after a rash: a prospective case series and review of the literature" *Psychiatry* 2010; 75 (5): 27-32.
  12. Schlienger RG et al. "Lamotrigine-induced severe cutaneous adverse reactions" *Epilepsia* 1998; 39 (Suppl. 7): S22-S26.
  13. Youngsuk Y et al. "Toxic epidermal necrolysis induced by lamotrigine treatment in a child" *Korean J Pediatr* 2014; 57 (3): 153-156.
  14. ANSM "Groupe de travail Erreurs Médicamenteuses GT 262015083" 20 de enero de 2015: 15 páginas.
  15. Prescrire Editorial Staff "Lyell syndrome and epileptic seizures after confusion between Lamictal® and Lamisil™" *Prescrire Int* 2010; 19 (108): 169.
  16. "Mix-ups between lamotrigine and labetalol". En: "ISMP Medication Safety Alert! Acute Care" 25 de enero de 2018; 23 (2): páginas 1 y 4.
  17. Levi N et al. "Medications as risk factors of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a pooled analysis" *Pediatrics* 2009; 123 (2): e297-e304.
  18. Prescrire Editorial Staff "Cutaneous drug reactions in HIV infection" *Prescrire Int* 1994; 3 (13): 142-143.
  19. Kim EY et al. "HLA-A\*24:02/B\*51:01 haplo type and lamotrigine-induced cutaneous adverse drug reactions in Koreans" *Clin Pharmacol Transl Med* 2016; 24 (3): 143-146.
  20. Bloom R et al. "Identifying the incidence of rash, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in patients taking lamotrigine: a systematic review of 122 randomized controlled trials" *An Bras Dermatol* 2017; 92 (1): 139-141.

### ☞ Litio durante el embarazo: malformaciones, fetotoxicidad y efectos inciertos a largo plazo

*Revue Prescrire* 2020; 40(435):26-28

Traducido por Salud y Fármacos

Etiquetas: litio, embarazo, fetotoxicidad, malformaciones congénitas, efectos neuropsiquiátricos, síntomas neuropsiquiátricos, malformación cardíaca congénita, parto

#### Resumen

• Un meta-análisis con unas 600 mujeres embarazadas expuestas al litio durante el primer trimestre del embarazo, procedentes de seis cohortes, mostró que el litio casi duplicó el riesgo de malformaciones graves. Otro estudio con unas 700 mujeres embarazadas expuestas durante el primer trimestre mostró que las dosis de litio superiores a 600 mg al día aumentaban el riesgo de malformaciones cardíacas congénitas, en particular la anomalía de Ebstein. La exposición durante el segundo y tercer trimestre aumenta el riesgo de polihidramnios. Se puede esperar la aparición de convulsiones, hipotonía y trastornos de la frecuencia y del ritmo cardíaco. Varias complicaciones neonatales, específicamente los trastornos neurológicos y cardíacos, parecen aumentar cuando la concentración sérica de litio de la madre en el momento del parto supera los 0,67 mmol/l.

• Los efectos neuropsiquiátricos a largo plazo de la exposición intrauterina son prácticamente desconocidos.

• En la práctica, los efectos adversos del litio sobre el feto son tan graves que las mujeres que toman litio y que podrían quedarse embarazadas deberían recibir información sobre los riesgos del embarazo, así como tomar ciertas precauciones. Si una mujer no tiene planeado quedarse embarazada en un futuro próximo, resulta prudente recomendarle el uso de métodos anticonceptivos. También se le debe prevenir que en caso de embarazo es aconsejable suspender el tratamiento con litio desde el inicio del embarazo hasta el final del tercer mes y nuevamente cerca del parto. Entre estos dos períodos, es importante realizar un seguimiento de los niveles séricos de litio para establecer la dosis mínima efectiva.

Fuera del contexto de un embarazo, el litio es el "estabilizador

del estado de ánimo" de referencia para el tratamiento del trastorno bipolar [1]. Se sabe desde hace mucho tiempo que la ingesta de litio en las primeras etapas del embarazo expone al feto al riesgo de malformaciones cardiovasculares y, en particular, a la anomalía de Ebstein, una enfermedad cardíaca congénita muy rara [2-4].

¿Cuáles son los principales efectos adversos conocidos a corto y largo plazo de la exposición intrauterina al litio a finales de 2019? Para responder a esta pregunta, revisamos la evidencia disponible utilizando la metodología estándar de *Prescrire*.

#### Primer trimestre: casi duplica el riesgo de malformaciones graves

Los datos que se han obtenido en estudios con animales difieren, tanto entre estudios como entre especies. En general, las sales de litio han demostrado ser teratogénicas en ratas, cerdos y ratones, causando en particular: anomalías esqueléticas y paladar hendido; muerte embrionaria (en ratones); anomalías oculares (en ratas); y afectación de la fertilidad (en ratas macho) [2, 5-10].

**Aproximadamente el doble de malformaciones graves.** En cuanto a los datos en humanos, en 2018 se publicó un meta-análisis de seis cohortes procedentes de bases de datos norteamericanas, escandinavas, holandesas y británicas. Un total de 621 mujeres embarazadas estuvieron expuestas al litio durante el primer trimestre del embarazo entre 1997 y 2015 [3]. Se produjeron malformaciones graves en el 7,4% de los niños expuestos, frente al 4,3% de los niños en el grupo control, que constaba de unas 21.000 madres con trastorno bipolar o depresión no tratadas con litio (odds ratio 1,7; intervalo de confianza del 95% (IC95) 1,1 – 2,7). Las anomalías cardíacas congénitas graves parecieron ser más comunes con el litio (2,1% frente al 1,6%), pero la diferencia no fue estadísticamente significativa, posiblemente debido a la baja potencia estadística. No se halló ningún vínculo entre la exposición al litio y la anomalía de Ebstein.

Tres estudios más antiguos con un total de aproximadamente 400 mujeres expuestas al litio durante el primer trimestre del embarazo no mostraron un aumento general del riesgo de malformaciones graves o de malformaciones cardíacas congénitas graves [5, 6, 8].

**Riesgo planteado por dosis diarias superiores a 600 mg.** En 2017, un estudio de cohortes, que utilizó datos procedentes de la base de datos del programa de seguro médico Medicaid de EE UU, comparó la aparición de malformaciones cardíacas congénitas en 663 niños expuestos al litio durante el primer trimestre del embarazo con 1,3 millones de niños no expuestos. Este estudio solo tuvo en cuenta los neonatos nacidos vivos. Por lo tanto, habría subestimado (hasta un grado desconocido) la verdadera incidencia de malformaciones cardíacas, al pasar por alto aquellos casos que finalizaron con un aborto espontáneo, muerte fetal intrauterina o interrupción electiva por una malformación congénita grave.

Se produjeron malformaciones cardíacas en el 2,4% de los niños con exposición intrauterina al litio, frente al 1,2% de los niños del grupo de control (tasa de riesgo ajustado 1,7; IC95: 1,0 - 2,7). El riesgo fue particularmente alto cuando la madre recibía tratamiento con más de 900 mg de litio al día (tasa de riesgo ajustado 3,2; IC95 1,5 – 7,0). Las malformaciones del ventrículo derecho, incluida la anomalía de Ebstein, fueron más frecuentes en el grupo del litio (tasa de riesgo ajustado 2,7; IC95: 1,0 - 7,1). Todos los casos de anomalía de Ebstein en el grupo de exposición se produjeron con dosis superiores a 600 mg al día [11].

#### **Cerca del momento del parto: complicaciones**

Las concentraciones séricas de litio en la madre y el feto son casi idénticas [2, 12]. El litio se elimina principalmente por vía renal. A menos que se ajuste la dosis de la madre, los niveles séricos de litio disminuyen durante el embarazo debido a un aumento del aclaramiento renal y poco después del parto vuelve a los niveles previos al embarazo [2, 5, 6]. Se ha sugerido que el litio debería reducirse o suspenderse cerca del momento del parto para proteger al recién nacido, pero apenas se han evaluado estas medidas [13, 14].

**Después del primer trimestre: trastornos neurológicos, polihidramnios, etc.** Los fetos expuestos al litio en el segundo y tercer trimestre del embarazo corren el riesgo de desarrollar efectos distintos al riesgo de malformaciones, como trastornos neurológicos, incluyendo convulsiones e hipotonía, arritmias, trastornos de la frecuencia cardíaca como bradicardia y trastornos tiroideos [2, 10, 15].

Se ha observado polihidramnios (exceso de líquido amniótico) debido a poliuria fetal y en el tercer trimestre diabetes insípida en fetos con niveles elevados de litio sérico [1,13,16].

Según el meta-análisis de 2018, unas 700 mujeres expuestas al litio durante el embarazo no presentaron un aumento del riesgo de pre-eclampsia, diabetes gestacional, parto prematuro o bajo peso al nacer. La hemorragia post-parto pareció más frecuente en las madres expuestas, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa [3]. Otros estudios han mostrado una mayor incidencia de macrosomía fetal (peso al nacer superior a 4 kg), parto prematuro y muerte perinatal entre los hijos de las mujeres

tratadas con litio [3, 13, 16].

**Concentración sérica materna de litio superior a 0,67 mmol/l: neonato en peligro.** El litio tiene una semivida de eliminación plasmática más prolongada en neonatos que en adultos con una función renal normal: alrededor de 68 a 96 horas en los neonatos frente a entre 10 y 24 horas en los adultos [6]. Una concentración sérica materna de litio superior a 0,67 mmol/l en el momento del parto aumenta el riesgo de que el recién nacido sufra complicaciones neuromusculares y neurológicas y tenga que ingresar en una unidad de cuidados intensivos, y se asocia con estancias hospitalarias más prolongadas [13, 17].

Parece que el reingreso hospitalario durante el primer mes de vida es más frecuente tras la exposición intrauterina al litio [3].

Los efectos adversos neonatales de la exposición intrauterina al litio incluyen: cianosis, hipotonía, hipotermia, problemas de succión, dificultades para alimentarse, trastornos de la frecuencia y del ritmo cardíaco, trastornos tiroideos con o sin bocio, hepatomegalia, cardiomegalia, hemorragia gastrointestinal y convulsiones [1, 5 -7, 10, 15].

El litio se secreta en la leche materna y afecta a los bebés durante la lactancia [10].

#### **Consecuencias a largo plazo: datos escasos**

Una revisión sistemática identificó cuatro estudios de cohortes con un total de 117 niños con exposición intrauterina al litio (periodo de exposición no especificado), que recibieron seguimiento hasta una edad entre 5 y 15 años y fueron comparados con un grupo de control [13]. El desarrollo de los niños expuestos no difirió de forma significativa de los controles, según un análisis de los cuestionarios completados por los padres de los niños [13, 18].

Un único estudio de 15 niños de edades entre 3 y 15 años con exposición intrauterina al litio, en comparación con la población general, halló que los niños expuestos presentaban puntuaciones más bajas en los pruebas de inteligencia, incluyendo un niño con disfunción neurológica [13, 18].

#### **En la práctica: considerar la posibilidad del embarazo para tomar las precauciones adecuadas**

Dado que los efectos adversos del litio en el feto son tan graves, es recomendable advertir a las mujeres que podrían quedarse embarazadas, pero que no planean un embarazo en un futuro próximo, que utilicen métodos anticonceptivos. También se les debe informar que, en caso de embarazo, es preferible suspender el tratamiento durante todo el primer trimestre y tan pronto como sepan o sospechen que pueden estar embarazadas, para evitar la presencia del litio en el organismo durante la cardiogénesis. También es mejor suspender el tratamiento cerca del momento del parto para evitar efectos adversos en el neonato. Entre estos dos períodos, es importante realizar seguimiento de las concentraciones séricas de litio para determinar la dosis mínima efectiva y prevenir la deshidratación (en caso de vómitos, por ejemplo) [2, 13, 14]. Es importante informar a los profesionales sanitarios si el neonato ha estado expuesto al litio cerca del momento del parto para que pueda recibir un seguimiento adecuado.

En caso de exposición durante el primer trimestre está justificado la monitorización ecográfica para detectar anomalías cardíacas. Los “estabilizadores del estado de ánimo” utilizados en el tratamiento de la epilepsia también plantean problemas graves durante el embarazo [19].

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

#### Búsqueda bibliográfica y metodología

Nuestra búsqueda bibliográfica, hasta el 4 de noviembre de 2019, se basó en el escrutinio prospectivo continuo de la literatura en la biblioteca *Prescrire*, la consulta sistemática de libros de referencia y páginas web (*Briggs Drugs in Pregnancy and Lactation*, 11<sup>th</sup> ed., *Martindale The Complete Drug Reference* y *UpToDate*), búsquedas sistemáticas en las bases de datos Reprotox, Shepard's Catalog of Teratogenic Agents y TERIS, y consulta de las páginas web de la Agencia Francesa de Productos Sanitarios (ANSM), el Centro Francés de Referencia sobre Agentes Teratogénos (CRAT), la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA).

1. Prescrire Editorial Staff “Frequency of the adverse effects of lithium” *Prescrire Int* 2014; 23 (147): 68-69.
2. Prescrire Rédaction “Lithium et grossesse” *Rev Prescrire* 1989; 9 (85): 212-213.
3. Munk-Olsen T et al. “Maternal and infant outcomes associated with lithium use in pregnancy: an international collaborative metaanalysis of six cohort studies” *Lancet Psychiatry* 2018; 5: 644-652.
4. Prescrire Editorial Staff “Lithium and pregnancy” *Rev Prescrire* 1993; 2 (5): 28.
5. “Reprotox”. reprotox.org acceso 4 de noviembre de 2019.
6. “Briggs Drugs in Pregnancy and Lactation. A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk” 11<sup>th</sup> ed. Lippincott Williams and Wilkins, Filadelfia 2011.
7. “TERIS Teratogen Information System”. depts.washington.edu/terisdb acceso 4 de noviembre de 2019.
8. “Shepard’s Catalog of Teratogenic Agents”. depts.washington.edu/terisdb acceso 4 de noviembre de 2019.
9. US FDA “Full prescribing information-Lithium and lithium carbonate” Diciembre 2018: 22 páginas.
10. ANSM “RCP-Téralithe 250 mg” 27 d agosto de 2019: 9 páginas
11. Patorno E “Lithium use in pregnancy and the risk of cardiac malformations” *N Engl J Med* 2017; 376: 2245-2254.
12. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) “Lithium (actualizado 4 de julio de 2017)”. www.lecrat.fr: 1 página.
13. Poels EMP et al. “Lithium during pregnancy and after delivery: a review” *Int J Bipolar Disord* 2018; 6 (26): 12 páginas.
14. Scottish Intercollegiate Guidelines Network “Management of perinatal mood disorders. A national clinical guideline” *SIGN* 127, Marzo 2012: 54 páginas.
15. Prescrire Rédaction “Patients sous lithium” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2020.
16. Frayne J et al. “Lithium exposure during pregnancy: outcomes for women who attended a specialist antenatal clinic” *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2018; 39 (3): 211-219.
17. Newport J et al. “Lithium placental passage and obstetrical outcome: implications for clinical management during late pregnancy” *Am J Psychiatry* 2005; 162: 2162-2170.
18. Poels EMP et al. “Long-term neurodevelopmental consequences of intrauterine exposure to lithium and antipsychotics: a systematic review and meta-analysis” *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2018; 27 (9): 1209-1230.
19. Prescrire Editorial Staff “Antiepileptics and pregnancy: potential long-term effects in children” *Prescrire Int* 2020; 29 (211): 13-20.

### 🌿 Vitamina B6: más casos de neuropatía por sobredosis crónica

*Revue Prescrire* 2019; 39(431):669-670

Traducido por Salud y Fármacos

Etiquetas: Vitamina B6, efectos adversos, neuropatía, piridoxina, neuropatía periférica, neuropatía sensitiva, neuropatía motora

- El Centro de Farmacovigilancia de los Países Bajos revisó 90 casos de neuropatía atribuida a la vitamina B6 (también llamada piridoxina), que se recibieron entre 1991 y 2017. También se han notificado algunos casos en Francia.
- La neuropatía es un efecto adverso conocido de la vitamina B6 y es dependiente de la dosis y la duración de su uso. En la mayoría de los casos se trata de neuropatía sensitiva periférica (y en ocasiones motora) de inicio gradual. Estos trastornos que pueden llegar a ser incapacitantes a menudo ceden tras interrumpir el tratamiento con vitamina B6, pero se han observado secuelas permanentes.
- A mediados de 2019, las Fichas Técnicas de los medicamentos que contienen vitamina B6 no siempre mencionan el riesgo de neuropatía o la dosis máxima tolerada.

La vitamina B6, también conocida por su denominación común internacional (DCI) piridoxina, está presente en muchos alimentos de origen vegetal y animal. La deficiencia de vitamina B6 es muy poco frecuente. Uno de los efectos de la deficiencia de vitamina B6 es la neuropatía periférica.

Desde la década de 1980, se han descrito casos de neuropatías tras utilizar medicamentos o suplementos dietéticos que contienen vitamina B6 durante largos períodos a dosis diarias que superan con creces las necesidades corporales [1-6]. Sin embargo, el riesgo de sobredosis es nulo cuando la vitamina B6 se ingiere únicamente a través de la dieta, incluso si se toman alimentos enriquecidos con vitaminas [7].

En 2018, el Centro de Farmacovigilancia de los Países Bajos (Lareb) analizó los casos de neuropatía relacionada con el uso de vitamina B6 que se habían recibido entre 1991 y julio de 2017 [8].

¿Qué trastornos se notificaron? ¿En qué situaciones se produjo la sobredosis de vitamina B6? ¿Cuál es la situación en Francia?

#### Casos en los Países Bajos: principalmente neuropatía periférica sensitiva o motora

De los 139 informes de reacciones farmacológicas adversas relacionados con la vitamina B6 que se recibieron en el Centro de Farmacovigilancia de los Países Bajos, 90 incluyeron neuropatía periférica sensitiva y motora y del sistema nervioso autónomo [8]. Los pacientes tenían entre 3 y 85 años (media de 53 años), y la mayoría (80%) eran mujeres. Los trastornos notificados incluyeron neuropatía periférica, hipoestesia,

parestesia, debilidad muscular, neuritis, dolor neuropático, polineuropatía crónica y sensación de quemazón. En 14 casos, los efectos adversos se describieron como incapacitantes.

Los trastornos se produjeron tras tomar vitamina B6 durante una media de dos años y en ocho casos durante menos de dos meses. En 30 pacientes los síntomas cedieron tras suspender el tratamiento. En 29 pacientes persistieron secuelas, aunque no se proporcionaron detalles sobre la duración del seguimiento. Para 30 casos no había datos disponibles de resultado. Una paciente fue expuesta de nuevo y posteriormente desarrolló entumecimiento y dolor en los pies [8].

Un tercio de los pacientes había tomado suplementos dietéticos que solo contenían vitamina B6 o un complejo de vitamina B. Dos tercios de los pacientes habían tomado un producto multivitamínico, algunos de los cuales también contenían ingredientes no vitamínicos. La dosis de vitamina B6 incluida en cada comprimido era conocida en 63 casos, y osciló entre 1,4 mg y 100 mg. Por lo general, era de al menos 25 mg y superaba los 50 mg en un tercio de los casos. Aproximadamente la mitad de los pacientes no consumían ningún otro medicamento concomitantemente, mientras que el resto tomaba otro medicamento o presentaba un trastorno que aumentaba el riesgo de desarrollar neuropatías [8].

#### Varios casos notificados en Francia con medicamentos que contenían vitamina B6

En Francia, la vitamina B6 se comercializa bajo varias marcas comerciales, y en productos con el estatus de medicamentos o suplementos dietéticos. La dosis diaria máxima de vitamina B6 permitida en los suplementos dietéticos está establecida por ley, pero los productos medicinales pueden contener dosis altas de vitamina B6 [9].

En noviembre de 2018, a solicitud de *Prescrire*, la Agencia Francesa de Productos Sanitarios (ANSM, por sus siglas en francés) nos envió 25 informes de casos de neuropatía atribuida a medicamentos que contenían vitamina B6 y que se habían recibido desde 1986. Los medicamentos en cuestión contenían entre 5 mg y 250 mg de vitamina B6. Los pacientes afectados (14 mujeres y 11 hombres) tenían entre 25 y 92 años. No se especificó las dosis de vitamina B6 ingerida por cada paciente. La duración del tratamiento osciló entre 8 días y 4 años. En menos de 10 casos, los pacientes tomaban combinaciones de vitaminas y minerales, incluyendo vitamina B6, y no tomaban otros medicamentos. En muchos casos, los pacientes recibían tratamiento con otro fármaco conocido por aumentar el riesgo de desarrollar neuropatía, por lo que en esos casos el papel causal de la vitamina B6 resulta incierto. Un paciente tomaba dos productos que contenían vitamina B6. Los trastornos notificados fueron neuritis, polineuritis, neuropatía, pesadez de las extremidades, parestesia distal, neuropatía periférica motora, sensitiva o sensitivo-motora, incapacidad para caminar, dolor muscular y sensación de quemazón cutánea [10].

#### Neuropatía sensitiva: considerar la posibilidad de una sobredosis de vitamina B6

Según la agencia europea y francesa de seguridad alimentaria (EFSA y ANSES, respectivamente), la ingesta dietética diaria de referencia de vitamina B6 está entre 0,3 mg y unos 2 mg, en función de la edad, el sexo y la ingesta dietética de proteínas. Los

suplementos con vitamina B6 no aportan beneficios clínicos conocidos, aparte de corregir la deficiencia de vitamina B6. La ingesta máxima recomendada para adultos es de 25 mg al día [5, 6, 11].

La sobredosis de vitamina B6 causa principalmente neuropatía sensitiva y, a veces, neuropatía motora, que se manifiesta como dolor, parestesia, entumecimiento en las extremidades o los pies, sensación de quemazón o pinchazos, o prurito. En ocasiones los efectos pueden llegar a ser debilitantes, con trastornos progresivos de la coordinación, marcha inestable o torpeza en las manos [1, 2, 4, 5]. El periodo hasta la aparición de los síntomas depende de la dosis y la duración del tratamiento: cuanto más alta sea la dosis diaria de vitamina B6, antes se desarrollarán los síntomas. Los trastornos se resolvieron al menos parcialmente tras el cese del tratamiento con vitamina B6, pero en algunos casos se produjo de forma gradual, durante un periodo de meses; también se han observado secuelas [1, 2, 4, 5].

Aunque durante mucho tiempo se aceptó la idea de que las vitaminas hidrosolubles nunca llegan a acumularse, los estudios farmacocinéticos han demostrado que uno de los metabolitos de la vitamina B6 se acumula en el cuerpo humano [5, 12].

Resulta difícil detectar las neuropatías provocadas por una sobredosis de vitamina B6, ya que ésta se emplea para tratar o prevenir la neuropatía provocada por la deficiencia de vitamina B6, inducida por ejemplo por fármacos como la isoniazida, el antituberculoso. El problema se agrava por la lenta aparición de estos trastornos y la prevalencia de las causas principales de neuropatía (diabetes, alcohol, diversos fármacos) [1, 4, 5].

#### Fichas Técnicas y prospectos del paciente poco informativos

Ya en 1988, *Prescrire* defendía la inclusión de neuropatías en las Fichas Técnicas de los medicamentos que contienen vitamina B6 [1]. Sin embargo, a mediados de 2019, ni la Ficha Técnica ni el prospecto para el paciente de algunos de estos medicamentos que se encuentran en el mercado francés mencionan el riesgo de neuropatía asociado con la vitamina B6.

Uno de estos medicamentos es Cystine B6 Biogaran Conseil, a pesar de que los 4 comprimidos diarios recomendados suponen una dosis diaria de 200 mg de vitamina B6 y no se especifica la duración máxima del tratamiento [13]. Otro ejemplo es la solución oral Uvimag B6 Solution Buvable, una combinación de vitamina B6 + magnesio, que a la dosis recomendada proporciona entre 80 mg y 120 mg de vitamina B6 al día [14].

**En la práctica.** Cuando un paciente se queja de trastornos sugestivos de neuropatía, en particular neuropatía sensitiva, es útil preguntar si está tomando medicamentos o suplementos dietéticos con vitamina B6 y, en ese caso, la cantidad que está tomando.

Aparte de algunas indicaciones médicas específicas, no se justifica la toma de vitamina B6 para complementar la ingesta dietética, especialmente en cantidades superiores a 25 mg al día. En aras de la seguridad, los pacientes deben recibir información sobre el riesgo de sobredosis de vitaminas que suponen muchos medicamentos y suplementos dietéticos, debido al contenido vitamínico de las dosis, porque podrían estar tomando más de un producto que contenga la vitamina en cuestión y por su uso a

largo plazo.

Las vitaminas son por definición esenciales para la salud, pero un exceso de vitaminas puede ser dañino, como también se observa cuando la ingesta excesiva de vitamina D causa hipercalcemia, o la ingesta excesiva de vitamina A causa hipertensión intracraneal.

#### Búsqueda bibliográfica hasta el 1 de julio de 2019

1. Prescrire Rédaction “Neuropathie due à la vitamine B6. Possible lors de traitements prolongés” *Rev Prescrire* 1988; 8 (77): 345.
2. Prescrire Editorial Staff “Vitamin B6: peripheral neuropathy” *Prescrire Int* 2009; 18 (104): 257.
3. Prescrire Rédaction “Neuropathies périphériques d’origine médicamenteuse” *Rev Prescrire* 2013; 33 (354): 269-275.
4. Ghavanini AA and Kimpinski K “Revisiting the evidence for neuropathy caused by pyridoxine. Deficiency and excess” *J Clin Neuromuscul Dis* 2014; 16 (1): 25-31.
5. European Food Safety Authority “Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals” Febrero 2006: 482 páginas + “Summary of tolerable upper intake levels - version 4” Septiembre 2018: 4 páginas.
6. European Food Safety Authority “Dietary reference values for vitamin B6. EFSA Panel on dietetic products, nutrition and allergies (NDA)” *EFSA Journal* 2016; 14 (6): 4485.
7. Anses “Avis de l’Agence nationale de sécurité sanitaire de

- l’alimentation, de l’environnement et du travail relatif à l’évaluation des apports en vitamines et minéraux issus de l’alimentation non enrichie, de l’alimentation enrichie et des compléments alimentaires dans la population française: estimation des apports usuels, des prévalences d’inadéquation et des risques de dépassement des limites de sécurité” 13 de marzo de 2015: 46 páginas.
8. van Hunsel F et al. “Vitamin B6 in health supplements and neuropathy: case series assessment of spontaneously reported cases” *Drug Saf* 2018; 41: 859-869.
  9. “Arrêté du 9 mai 2006 relatif aux nutriments pouvant être employés dans la fabrication de compléments alimentaires” Légifrance consolidated version, 24 de mayo de 2019: 5 páginas & “Décret n° 2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires” Légifrance consolidated version, 24 de mayo de 2019: 5 páginas & “Arrêté du 9 mai 2006 relatif aux nutriments pouvant être employés dans la fabrication des compléments alimentaires” 2 de junio de 2019: 10 páginas.
  10. ANSM “Réponse à Prescrire” 8 de noviembre de 2018: 8 páginas.
  11. Anses “Actualisation des repères du PNNS: élaboration des références nutritionnelles” Diciembre 2016: 196 páginas.
  12. Zempleni J “Pharmacokinetics of vitamin B6 supplements in humans” *J Am Coll Nutr* 1995; 14 (6): 579-586.
  13. ANSM “RCP + notice-Cystine Vitamine B6 Biogaran Conseil 500mg/50mg” 20 de junio de 2017: 3 páginas + 4 páginas.
  14. ANSM “RCP + notice-Uvimag B6 solution buvable” 30 de mayo de 2017: 4 páginas + 3 páginas.

### Riesgos infecciosos asociados a los fármacos biológicos utilizados en enfermedades inflamatorias de origen inmune

Irigoyen Rodríguez I, Goñi Zamarbide O

*BIT de Navarra* 2020; 28(5)

[http://www.navarra.es/NR/rdonlyres/E465D249-6E2E-47C0-BF72-D1F9C0F3F680/465112/Bit\\_v28n5.pdf](http://www.navarra.es/NR/rdonlyres/E465D249-6E2E-47C0-BF72-D1F9C0F3F680/465112/Bit_v28n5.pdf)

**Objetivo:** Revisar la evidencia disponible acerca de los riesgos infecciosos relacionados con los fármacos biológicos utilizados en las enfermedades inflamatorias de origen inmune.

**Material y métodos:** Se seleccionaron los fármacos biológicos con indicación en enfermedades inflamatorias de origen inmune, que se dispensen desde las Unidades de Farmacia de Pacientes Externos del Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea. Se consultaron las fichas técnicas de los medicamentos y se realizó una búsqueda en Pubmed revisando los artículos y guías más relevantes.

**Resultados y conclusiones.** El riesgo asociado a las terapias inmunosupresoras se deduce en muchas ocasiones de su mecanismo de acción y establecer una relación causal a veces es complicado. Realizar el cribado de tuberculosis se ha asociado a la reducción del riesgo de reactivación de la tuberculosis latente de hasta 7 veces y, por el momento, se recomienda mantener las recomendaciones basadas para las terapias anti-TNF- $\alpha$  para el resto de terapias biológicas. Aunque el herpes zoster es uno de los efectos adversos más frecuentes con las terapias anti-TNF- $\alpha$ ,

existe controversia respecto a la causalidad debido a que los pacientes con enfermedades inflamatorias autoinmunes presentan un mayor riesgo del mismo. Se recomienda realizar cribado de VHB y VHC. En pacientes con HBsAg negativo es recomendable administrar la vacuna previamente al inicio de la terapia biológica y los pacientes con HBsAg positivo deben recibir profilaxis. Las vacunas con microorganismos atenuados están contraindicadas durante el tratamiento biológico y se recomienda vacunar frente a la gripe y el neumococo a todos los pacientes que reciban estas terapias. Antes del inicio de la terapia se recomienda realizar cribado de VIH, descartar embarazo, y valorar otras patologías como insuficiencia cardíaca, citopenias, enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad desmielinizante o enfermedad tumoral.

**Palabras Clave** Fármacos biológicos, enfermedades inflamatorias, tuberculosis, riesgos infecciosos, vacunación.

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

**Caracterización de los eventos adversos a medicamentos en pacientes pediátricos hospitalizados, identificados a través de factores desencadenantes, en Brasil.** (*Characterization of adverse drug events identified by trigger in Brazilian pediatric inpatients*)

Silva LT, Modesto ACF, Martins RR, Lopes FM

*Jornal de Pediatria*, 2020; 96(3):393 - 401

[https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0021-75572020000300393&lang=pt](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572020000300393&lang=pt) (en inglés)

Editado por Salud y Fármacos

Etiquetas: Eventos adversos en pacientes hospitalizados, eventos adversos en pediatría, Brasil, investigar eventos adversos hospitalarios, análisis historias clínicas

**Resumen**

**Objetivo:** Describir la frecuencia y características de los eventos adversos de tipo farmacológico en pacientes pediátricos hospitalizados en un hospital universitario de nivel terciario en Brasil.

**Métodos:** Se realizó un estudio transversal, que consistió en la revisión manual y retrospectiva de 240 historias de admisiones pediátricas para identificar eventos adversos a medicamentos a partir de identificar 17 posibles desencadenantes de eventos adversos (entre los posibles desencadenantes había una combinación de síntomas y de tratamientos). Cuando en la historia clínica se detectó la presencia de algún desencadenante, se hizo una revisión más profunda de la historia del paciente para decidir si había ocurrido un evento adverso; y se convocó una reunión del equipo médico para consensuar la decisión final. Los eventos se clasificaron según el tipo y la severidad del daño, y los medicamentos se clasificaron según la Clasificación anatómico químico terapéutica. Los pacientes con eventos

adversos se compararon con aquellos que no los habían experimentado utilizando la prueba de Chi cuadrado y la prueba U de Mann-Whitney.

**Resultados:** Se encontraron un total de 62 eventos adversos. El 18,8% de los pacientes experimentaron al menos un evento. Las tasas de eventos adversos fueron de 25,83 por 100 admisiones, 20,27 por 1000 días de paciente, 25,94 por 1000 medicamentos y 2,12 por 1000 dosis de medicamentos. Todos los eventos encontrados se clasificaron como daños temporales, y los medicamentos cardiovasculares se relacionaron más frecuentemente con los eventos. Los grupos de pacientes con y sin evento se clasificaron ( $p < 0,05$ ) según la duración de la estadía, el número de medicamentos y las dosis de los medicamentos.

**Conclusión:** El uso de desencadenantes demostró ser útil para identificar eventos adversos en un entorno pediátrico. Se encontró que las tasas de eventos adversos fueron más altas que las encontradas en estudios previos, pero la severidad fue más baja que en otros estudios. Este estudio permite la medición de eventos adversos para definir estrategias para mitigar o reducir el daño.

**Medicamentos infra estándar, falsificados y no registrados en América Latina, 2017-2018**

(*Substandard, falsified and unregistered medicines in Latin America, 2017-2018*).

Rojas-Cortés R

*Rev Panam Salud Publica*. 2020; 44:e125

<https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.125>

**Resumen**

**Objetivo.** Evaluar todos los incidentes de medicamentos de calidad subestándar, falsificados y no registrados en 2017 y 2018 en América Latina, y determinar los tipos de productos afectados, los puntos de la cadena de suministro en los que se detectaron incidentes, las desviaciones de calidad identificadas en las muestras analizadas y las medidas regulatorias adoptadas por las autoridades.

**Métodos.** Se realizó una búsqueda exhaustiva en los sitios web de las autoridades regulatorias nacionales de América Latina y se identificaron todos los incidentes elegibles publicados durante 2017 y 2018. Se recogieron valores estandarizados de cada incidente conforme a variables predeterminadas: país, año, tipo de incidente, grupo terapéutico, cadena de suministro, medidas regulatorias, y datos de laboratorio.

**Resultados.** Se incluyeron en total 596 incidentes de 13 países (236 relacionados con calidad subestándar, 239 falsificados, 116 no registrados y 5 robados). Las categorías terapéuticas con mayor número de incidentes fueron los agentes antiinfecciosos, los medicamentos para el dolor/cuidados paliativos, las hormonas/anticonceptivos, los medicamentos para las vías

respiratorias y los medicamentos para trastornos mentales/del comportamiento. Los lugares más comunes en los que se detectaron incidentes fueron los establecimientos comerciales, las farmacias, los servicios de salud y los fabricantes. Las fallas de calidad más recurrentes fueron deficiencia de los parámetros (físicoquímicos, o el aspecto), etiquetado incorrecto, cantidad diferente del principio activo, presencia de partículas desconocidas y contaminación microbiológica. Las medidas regulatorias identificadas con más frecuencia fueron las alertas, los retiros e incautaciones del producto, y la prohibición de su comercialización, distribución o uso.

**Conclusiones.** En América Latina, los medicamentos de calidad subestándar, falsificados y no registrados continúan siendo un problema frecuente. Un desarrollo regulatorio avanzado se asocia con tasas más altas de detección y notificación de incidentes, y un conjunto más amplio de medidas en los países. La cadena de suministro farmacéutico es más vulnerable en su último eslabón. Las desviaciones de calidad identificadas en las muestras analizadas plantean graves riesgos para la salud pública.

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

## ☛ Paracetamol al final del embarazo: un factor de riesgo para el cierre prematuro del ductus arterioso

Rev Prescrire 2019; (432):752-753

Traducido por Salud y Fármacos

Etiquetas: paracetamol, acetaminofén, embarazo, cierre temprano de ductus arteriosos

### Resumen

- Se han descrito, con mucho detalle, casos de cierre prematuro del ductus arterioso en niños expuestos a paracetamol durante el segundo o tercer trimestre del embarazo, en particular tras la exposición a una dosis igual o superior a 1.500 mg / día durante varios días. En ocasiones los trastornos ceden tras suspender el tratamiento con paracetamol.
- Un meta-análisis de ensayos clínicos (con un total aproximado de 500 niños) mostró que el paracetamol y el ibuprofeno tienen una eficacia similar en el tratamiento posnatal de neonatos prematuros con cierre tardío del ductus arterioso. Esto podría deberse a un efecto inhibitorio de paracetamol sobre la síntesis de prostaglandinas, lo que explicaría los casos de cierre ductal prematuro tras la exposición fetal.
- En la práctica, el paracetamol sigue siendo el analgésico de primera elección durante el embarazo, pero su uso no debe trivializarse y se debe administrar la dosis más baja que proporcione un alivio aceptable.

El paracetamol se considera seguro durante el embarazo [1-4]. Sin embargo, unos 20 informes de casos clínicos, publicados entre 2005 y 2018, describieron el cierre prematuro del ductus arterioso atribuible a la exposición intrauterina al paracetamol [5]. El ductus arterioso es un vaso que comunica la arteria pulmonar con la arteria aorta durante la vida fetal, evitando así su paso por los pulmones [6, 7]. Permanece funcional hasta el nacimiento, y en los recién nacidos a término se cierra de forma espontánea durante las primeras 24 - 72 horas de vida [6].

**Cierre prematuro o constricción del ductus arterioso.** Doce publicaciones describieron 25 casos de fetos o neonatos con cierre prematuro (5 casos) o constricción (20 casos) del ductus arterioso tras exposición intrauterina a paracetamol, pero no tras el consumo de otros fármacos. En 23 casos, el cierre o constricción ductal se diagnosticó prenatalmente. En 12 casos, llevó a la inducción del parto o cesárea. Los efectos del cierre o constricción prematura del ductus incluyeron hipertrofia ventricular derecha, cardiomegalia, engrosamiento de la válvula pulmonar y dilatación de la arteria pulmonar [5].

Al nacer, se notificaron síntomas o anomalías anatómicas en 12 niños, incluyendo: cianosis (4 casos), dificultad respiratoria (1 caso), hipertrofia ventricular derecha (9 casos), hipertensión pulmonar (2 casos), atresia pulmonar (1 caso), estenosis pulmonar (1 caso) y regurgitación de la válvula tricúspide (3 casos) [5].

Las anomalías se resolvieron en 14 niños: en 9 casos antes del parto, durante la semana posterior a la suspensión del paracetamol. Un niño aún presentaba hipertrofia cardíaca a los 7 meses de edad. Dos niños se sometieron a una angioplastia percutánea para dilatar la válvula pulmonar. Un niño se sometió a

una cirugía de la válvula tricúspide. Se desconoce el resultado de los otros niños [5].

Para 19 mujeres se conocía la duración del tratamiento con paracetamol y solía estar entre 4 días y una semana; la exposición intrauterina tuvo lugar entre las semanas 24 y 38 del embarazo. En los casos en que se conocía la dosis, la mayoría de las mujeres habían tomado al menos 1.500 mg / día (solo dos habían tomado menos de 1.500 mg / día) [5].

**Posiblemente debido al efecto inhibitorio de paracetamol sobre las prostaglandinas.** El cierre del ductus arterioso se retrasa en los recién nacidos prematuros, lo que constituye un factor de riesgo de complicaciones respiratorias y de otro tipo [6]. Para inducir el cierre de un ductus arterioso permeable en recién nacidos prematuros sintomáticos puede emplearse un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo (AINE), ibuprofeno o indometacina [8]. También hay datos disponibles sobre la eficacia de paracetamol en bebés con permeabilidad ductal en el momento del parto. Según un meta-análisis de cuatro ensayos clínicos (que incluye a 559 niños) publicado en 2018, para tratar la permeabilidad posnatal del ductus arterioso, el paracetamol a una dosis aproximada de 15 mg / kg cada 6 horas durante 72 horas parece tener una eficacia similar a la del ibuprofeno. Un meta-análisis de dos ensayos que compararon el paracetamol con un placebo o ninguna intervención, en 80 niños, sugirió que el efecto de paracetamol sobre el cierre del ductus arterioso fue superior al del placebo [9].

Las prostaglandinas, entre otros factores, juegan un papel fundamental en la permeabilidad ductal. Se sabe que los AINEs aumentan el riesgo de cierre prematuro del ductus arterioso debido a su efecto inhibitorio de la síntesis de prostaglandinas. Este efecto explica su uso en neonatos prematuros [6, 9].

Se ha sugerido que paracetamol inhibe la síntesis de prostaglandinas, como consecuencia de su débil inhibición de las enzimas de la ciclooxigenasa [10, 11].

Los estudios en animales han demostrado una relación entre paracetamol y el cierre del ductus arterioso [5].

**En la práctica.** Resulta prudente considerar que el paracetamol al final del embarazo es un factor de riesgo para el cierre prematuro del ductus arterioso, especialmente en dosis de 1.500 mg / día o superiores durante varios días.

Si una mujer embarazada presenta dolor leve a moderado y las medidas no farmacológicas no proporcionan un alivio suficiente del dolor, paracetamol sigue siendo el analgésico de primera elección, pero estos nuevos datos son otra razón más para no trivializar su uso y utilizarlo en la dosis mínima que proporcione un alivio aceptable del dolor.

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

**Búsqueda bibliográfica hasta el 12 de febrero de 2019**

1. Prescrire Rédaction "Patientes enceintes souhaitant un antalgique non spécifique" Rev Prescrire 2013; 33 (358): 601-607.
2. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes "Paracétamol (última actualización 18 de julio de 2019)". www.lecrat.fr: 1 página.
3. ANSM "RCP-Doliprane 500 mg" 10 de enero de 2018: 6 páginas.
4. "Reprotox". reprotox.org acceso 12 de febrero de 2019.
5. Allegaert K et al. "Maternal paracetamol intake and fetal ductus arteriosus constriction or closure: a case series analysis" Br J Clin Pharmacol 2018; online: bcp.13778, 7 páginas.
6. Philips JB et al. "Patent ductus arteriosus in preterm infants: pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis" UpToDate. www.uptodate.com acceso 12 de febrero de 2019: 18 páginas.
7. Prescrire Editorial Staff "Six tablets of an NSAID: closure of the ductus arteriosus and emergency caesarean section" Prescrire Int 2016; 25 (174): 214.
8. Prescrire Rédaction "Fermeture du canal artériel chez les prématurés: pourquoi préférer l'ibuprofène à l'indométacine?" Rev Prescrire 2008; 28 (294): 316.
9. Ohlsson A and Shah PS "Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants (Review)" (última actualización 2017). En: "The Cochrane Library" John Wiley and Sons, Chichester 2018; número 4: 121 páginas.
10. Swissmedic "Compendium CH-Acétalgine" 24 de junio de 2016: 7 páginas.
11. Grosser T et al. "Pharmacotherapy of inflammation, fever, pain, and gout". En: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13ª ed., McGraw-Hill Education, Nueva York 2018: 685-709.

**Asociación entre la exposición prenatal al acetaminofén, medido en meconio, con el riesgo de trastorno por déficit de atención e hiperactividad medida según la conectividad de la red frontoparietal del cerebro**

(Association of prenatal acetaminophen exposure measured in meconium with risk of attention-deficit/hyperactivity disorder mediated by frontoparietal network brain connectivity).

Baker BH, Lugo-Candelas C, Wu H, et al

JAMA Pediatr. Publicado en línea 28 de septiembre, 2020. Doi:10.1001/jamapediatrics.2020.3080

<https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2770802>

Traducido por Salud y Fármacos

Etiquetas: acetaminofén, paracetamol, TDAH, embarazo, evento adverso, acetaminofén en meconio

**Resumen**

**Importancia.** A pesar de que hay evidencia de que la exposición prenatal al paracetamol / acetaminofén se asocia el trastorno por déficit de atención / hiperactividad (TDAH) en la descendencia, el uso de este fármaco durante el embarazo no está contraindicado, posiblemente porque estudios previos que utilizaron el autoinforme de la madre no lograron cuantificar la dosis de paracetamol y no explicaron los mecanismos.

**Objetivo.** Analizar la asociación entre la exposición prenatal al paracetamol / acetaminofén medido en el meconio (en lo sucesivo, meconio acetaminofén) y el TDAH en niños de 6 a 7 años, y ver si la conectividad cerebral funcional interviene en esta asociación.

**Diseño, entorno y participantes.** Estudio prospectivo de una cohorte de nacimientos del Centre Hospitalier Université de Sherbrooke en Sherbrooke, Québec, Canadá, que incluye a 394 niños elegibles, de los cuales 345 contaban con muestras de meconio que se recolectaron en el momento del parto y con información sobre el diagnóstico del TDAH. Las madres se inscribieron entre el 25 de septiembre de 2007 y el 10 de septiembre de 2009, durante su primera visita de atención prenatal o en el momento del parto, y se les dio seguimiento hasta que los niños tenían entre 6 y 7 años. Cuando los niños alcanzaron entre 9 y 11 años, se evaluó su conectividad cerebral en estado de reposo utilizando imágenes de resonancia magnética. Los datos para el presente estudio se recopilaron entre el 25 de septiembre de 2007 y el 18 de enero de 2020, y se analizaron entre el 7 de enero de 2019 y el 22 de enero de 2020.

**Exposiciones.** Niveles de acetaminofén en meconio.

**Principales resultados y medidas** El diagnóstico médico del TDAH se determinó durante el seguimiento, cuando los niños tenían entre 6 y 7 años o a partir de las historias clínicas. La conectividad del cerebro en estado de reposo se evaluó con imágenes de resonancia magnética; los problemas de atención y la hiperactividad se evaluaron con la Escala del Informe para los Padres de los Niños del Sistema de Evaluación del Comportamiento (Behavioral Assessment System for Children Parent Report Scale). Las asociaciones entre los niveles de acetaminofén en el meconio y los resultados se estimaron utilizando regresiones lineales y logísticas ponderadas por la inversa de la probabilidad de tratamiento para ajustar por posibles factores de confusión. Se utilizó el análisis de mediación causal para probar si la conectividad cerebral en estado de reposo mediaba en la asociación entre la exposición prenatal al acetaminofén y la hiperactividad.

**Resultados.** Entre los 345 niños incluidos en el análisis (177 varones [51,3%]; edad media [DE], 6,58 [0,54] años), se detectó acetaminofén en 199 muestras de meconio (57,7%) y se diagnosticó TDAH en 33 niños (9,6%). En comparación con la ausencia de acetaminofén, la detección de acetaminofén en meconio se asoció con un aumento de las probabilidades de TDAH (razón de probabilidades [OR], 2,43; IC del 95%, 1,41-4,21). Se detectó una asociación dosis-respuesta; cada vez que se duplicaba la exposición aumentaban las probabilidades de TDAH en un 10% (OR, 1,10; IC del 95%, 1,02-1,19). Los niños con acetaminofén en el meconio tenían más conectividad negativa entre los nodos de la red frontoparietal y la red predeterminada de nodos en las cortezas sensitivomotoras, que mediaron de forma indirecta en el aumento de la hiperactividad infantil (14%; IC del 95%, 1% -26%).

**Conclusiones y relevancia.** Junto con muchos otros estudios de cohortes que muestran que hay una asociación entre la exposición prenatal al acetaminofén y los problemas de desarrollo neurológico, este trabajo sugiere que se debe tener

precaución al administrar acetaminofén durante el embarazo. Sería útil investigar estrategias alternativas de manejo del dolor para las mujeres embarazadas.

Nota de Salud y Fármacos: puede leer más información en [http://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/boletines/feb202001/32\\_ace/](http://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/boletines/feb202001/32_ace/)

### **La FDA advierte a 15 empresas que venden fraudulentamente productos de cannabidiol**

*(FDA warns 15 companies selling "snake oil" cannabidiol products)*

*Worst Pills Best Pills Newsletter, junio de 2020*

Traducido por Salud y Fármacos

Etiquetas: FDA, cannabis, cannabidiol, THC, fraude, cannabinoides, Epidiolex, Lennox-Gastaut, Dravet, suplemento dietético, promoción ilegal

El 25 de noviembre de 2019, la FDA anunció que había enviado cartas de advertencia a 15 empresas estadounidenses por vender productos de cannabidiol en formas que violan la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos [1]. En los últimos años, la agencia ha emitido otras cartas similares relacionadas con el cannabidiol [2].

Los cannabinoides son un grupo de sustancias que se encuentran en la planta de cannabis [3]. Hay dos cannabinoides principales: tetrahidrocannabinol (o THC) y cannabidiol. A diferencia del THC, el principal ingrediente psicoactivo que se encuentra en la marihuana, el cannabidiol no produce "la sensación de estar drogado o high", que se caracteriza por una sensación de emociones intensas y felicidad [4].

La FDA ha aprobado sólo una forma purificada de cannabidiol [5], la solución oral de venta con receta Epidiolex, que se usa para tratar las convulsiones asociadas con dos formas raras y graves de epilepsia de inicio en la infancia (síndrome de Lennox-Gastaut y síndrome de Dravet) [6].

Todos los demás productos de cannabidiol se comercializan ilegalmente en una variedad de formas, incluyendo cápsulas, jarabes y gotas de aceite; lociones y cremas tópicas; y productos alimenticios, incluyendo barras de chocolate y tés.

#### **Las razones por las que la FDA tomó estas medidas**

En el anuncio sobre las cartas de advertencia, la FDA señaló que las empresas infractoras están haciendo afirmaciones en las páginas web de sus productos, las tiendas que venden por internet y las redes sociales. Afirman que sus productos de cannabidiol pueden usarse para ciertas enfermedades y dolencias, como la enfermedad de Alzheimer, infecciones resistentes a los antibióticos, enfermedad cardiovascular, cáncer, enfermedad de Crohn, diabetes, artritis reumatoide, esquizofrenia, ansiedad, depresión y dolor crónico [7].

Sin embargo, la agencia no ha aprobado estos productos para el diagnóstico, curación, mitigación, tratamiento o prevención de ninguna de estas enfermedades o dolencias, y la promoción del cannabidiol para tales usos es ilegal.

La FDA explicó que exige que los fabricantes de medicamentos realicen ensayos clínicos que demuestren que sus productos son efectivos y seguros para los usos específicos que promueven. Estos estudios también deben mostrar la dosis adecuada para cada medicamento, y cómo ese medicamento podría interactuar con otros medicamentos aprobados por la FDA. A excepción del

fabricante de Epidiolex, los fabricantes de cannabidiol no han realizado tales estudios ni han solicitado la aprobación de la FDA para los productos que han comercializado. Además, la agencia no ha inspeccionado los procesos de fabricación de estos productos, que es otro paso esencial en el proceso de aprobación de medicamentos.

La FDA señaló que recientemente analizó el contenido químico de los compuestos de cannabidiol de algunos de estos productos comercializados ilegalmente y encontró que muchos de ellos no contienen los niveles de cannabidiol que afirman estas empresas [8].

Es importante destacar que a la FDA le preocupa especialmente que algunos de estos productos se comercialicen para administrar a niños y bebés, quienes probablemente corren un mayor riesgo de experimentar los efectos adversos del cannabidiol, porque son menos capaces que los adultos de procesar y excretar estas sustancias.

Algunas de las compañías involucradas comercializan sus productos de cannabidiol como suplementos dietéticos, aunque no califican como suplementos dietéticos según la Ley de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos.

Otras empresas están vendiendo cannabidiol como aditivo alimentario, lo que es ilegal porque la ley federal prohíbe la venta de cualquier alimento al que se le hayan agregado ciertos ingredientes de medicamentos, como el cannabidiol. Además, no existe una regulación sobre aditivos alimentarios que permita el uso de cannabidiol como ingrediente en alimentos para humanos o animales.

#### **Los riesgos del cannabidiol**

Además de los beneficios en gran parte no probados del cannabidiol, sus riesgos no han sido bien estudiados. La FDA describió ciertos posibles riesgos asociados con los cannabidiolos, como la lesión hepática.

La agencia también señaló que estos productos pueden impedir la fertilidad en los hombres, porque los estudios en animales muestran que pueden interferir con la producción de esperma y testosterona, y pueden afectar el comportamiento sexual.

Los cannabidiolos también interactúan con muchos medicamentos (particularmente aquellos que son degradados por el hígado), lo que puede disminuir o aumentar el efecto de estos medicamentos [9].

Los efectos adversos de estos productos incluyen cambios en el estado de alerta (ya sea somnolencia o insomnio), síntomas gastrointestinales (como dolor abdominal, malestar estomacal,

disminución del apetito o diarrea) y cambios en el estado de ánimo (agitación e irritabilidad).

También ha habido informes de niveles potencialmente peligrosos de contaminantes, como pesticidas y metales pesados, que se encuentran en los productos de cannabidiol.

La FDA advirtió que se desconocen los efectos del cannabidiol en las poblaciones vulnerables, como niños, adolescentes, ancianos y mujeres embarazadas o lactantes.

Además, la agencia todavía está investigando los efectos acumulativos de la exposición a estos productos según cantidad y vías de administración (como a través de la piel o los alimentos) y a lo largo del tiempo.

### Lo que puede hacer

No tome ningún medicamento o suplemento de cannabidiol porque no se ha demostrado que sean efectivos o seguros, contrariamente a lo que afirman quienes los venden ilegalmente. La única excepción es tomar Epidiolex para ciertos tipos de epilepsia de inicio en la infancia cuando lo prescribe un profesional de la salud y se hace un control adecuado para detectar efectos adversos en el hígado y otros. Del mismo modo, no tome ni dé a sus mascotas ningún alimento que contenga estos u otros productos no aprobados.

Si tiene una dolencia o enfermedad, busque ayuda médica para conocer la mejor manera de tratarla con medicamentos aprobados, según corresponda.

Informe todos los eventos adversos graves relacionados con el cannabidiol o productos similares al programa de notificación de eventos adversos MedWatch de la FDA visitando <http://www.fda.gov/MedWatch> o llamando al 800-FDA-1088; o a la agencia reguladora de su país.

### Referencias

1. Food and Drug Administration. FDA news release: FDA warns 15 companies for illegally selling various products containing cannabidiol as agency details safety concerns. November 25, 2019.

2. Food and Drug Administration. Warning letters and test results for cannabidiol-related products. November 26, 2019. <https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/warning-letters-and-test-results-cannabidiol-related-products>. Accessed March 31, 2020.
3. National Center for Complementary and Integrative Health. Cannabis (marijuana) and cannabinoids: What you need to know. November 2019. <https://www.nccih.nih.gov/health/cannabis-marijuana-and-cannabinoids-what-you-need-to-know>. Accessed March 31, 2020.
4. Harvard Health Publishing. Cannabidiol (CBD) — what we know and what we don't. August 27, 2019. <https://www.health.harvard.edu/blog/cannabidiol-cbd-what-we-know-and-what-we-dont-2018082414476>. Accessed March 31, 2020.
5. Food and Drug Administration. FDA news release: FDA warns 15 companies for illegally selling various products containing cannabidiol as agency details safety concerns. November 25, 2019. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-warns-15-companies-illegally-selling-various-products-containing-cannabidiol-agency-details>. Accessed March 31, 2020.
6. Greenwich Biosciences. Label: cannabidiol (EPIDIOLEX). November 2018. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/210365s002lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210365s002lbl.pdf). Accessed March 31, 2020.
7. Food and Drug Administration. Warning letter to Natural Native LLC. November 22, 2019. <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/natural-native-llc-593385-11222019>. Accessed March 31, 2020.
8. Food and Drug Administration. Warning letters and test results for cannabidiol-related products. November 26, 2019. <https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/warning-letters-and-test-results-cannabidiol-related-products>. Accessed March 31, 2020.
9. Food and Drug Administration. What you need to know (and what we're working to find out) about products containing cannabis or cannabis-derived compounds, including CBD. March 5, 2020. <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/what-you-need-know-and-what-were-working-find-out-about-products-containing-cannabis-or-cannabis>. Accessed March 31, 2020.

## Solicitudes y Retiros del Mercado

### La OPS advierte contra el uso de productos de cloro como tratamientos para COVID-19

OPS, 5 de agosto de 2020

<https://www.paho.org/es/noticias/5-8-2020-ops-advierte-contr-uso-productos-cloro-como-tratamientos-para-covid-19>

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) ha emitido una advertencia contra el uso de productos de cloro como tratamientos para COVID-19.

"La OPS no recomienda utilizar productos a base de dióxido de cloro o clorito de sodio por vía oral o parenteral (intravenosa, intraarterial, intramuscular y subcutánea) en pacientes con sospecha o diagnóstico de COVID-19, ni en ningún otro caso, porque no hay evidencia sobre su eficacia y la ingesta o inhalación de estos productos podría ocasionar graves efectos adversos", se afirma en el documento.

La Organización Panamericana de la Salud recomienda que la población evite consumir productos que contengan dióxido de cloro o sustancias relacionadas y que toda la comercialización de dichos productos con fines terapéuticos se informe a las autoridades.

Desde el comienzo de la pandemia por COVID-19 este año, "se han promovido en el mercado numerosos productos que contienen dióxido de cloro o derivados, solos o en combinación, que indican falsamente tener propiedades curativas para la COVID-19 e incluso otras dolencias asociadas", señala la OPS en el documento.

El dióxido de cloro, un gas utilizado como blanqueador en plantas de tratamiento de agua y fábricas de papel, y el hipoclorito de sodio, un desinfectante comercializado como lejía

o lavandina doméstica, podrían ser tóxicos si se ingieren y pueden causar una variedad de efectos adversos.

Los ministerios de Salud y autoridades reguladoras de al menos nueve países de las Américas, incluyendo la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), junto con redes de centros de control de intoxicaciones y la Red Argentina de Centros de Información de Medicamentos (RACIM), han emitido alertas sobre los peligros para la salud del consumo de dióxido de cloro o clorito de sodio y han advertido sobre la comercialización de productos "milagrosos" no probados para prevenir o tratar la COVID-19.

La OPS recomienda que las autoridades de salud faciliten la notificación de eventos adversos relacionados con estas sustancias y emitan "las alertas y acciones reglamentarias necesarias, incluidas posibles sanciones, para evitar la recurrencia de eventos similares".

Puede ver más información en Riesgo del uso de dióxido de cloro en el tratamiento de COVID-19

Red de Centros de Información de Latinoamérica y El Caribe, 14 de julio de 2020

<http://web2.redcimlac.org/images/files/dixido%20de%20cloro%20breve%20 analisis%20de%20las%20medidas%20tomadas%20vf.pdf>

CIMUN. Revisión de Farmacovigilancia: Análisis de alertas sanitarias sobre dióxido de cloro. 1 junio de 2020

<http://cimuncol.blogspot.com/2020/06/revisión-de-farmacovigilancia-analisis.html>

### **No lo use: El bálsamo negro es peligroso y se conoce por muchos nombres**

FDA, 14 de octubre de 2020

[https://www.fda.gov/consumers/articulos-en-espanol/no-lo-use-el-balsamo-negro-es-peligroso-y-se-conoce-por-muchos-nombres?utm\\_medium=email&utm\\_source=govdelivery](https://www.fda.gov/consumers/articulos-en-espanol/no-lo-use-el-balsamo-negro-es-peligroso-y-se-conoce-por-muchos-nombres?utm_medium=email&utm_source=govdelivery)

Los bálsamos que contienen ingredientes corrosivos, incluido el "bálsamo negro" y varios otros nombres, son peligrosos y pueden poner en peligro la vida.

Puede que haya visto sitios web que venden ciertos bálsamos o cremas (comúnmente conocidos como "bálsamo negro") que afirman tratar o curar el cáncer, los forúnculos, lunares y los papilomas cutáneos (crecimientos benignos o no cancerosos de la piel).

Estas afirmaciones son falsas. Los productos de bálsamo que contienen ingredientes corrosivos, incluido el bálsamo negro, son peligrosos y no están aprobados por la FDA para tratar o curar condiciones de la piel, especialmente el cáncer de la piel.

Específicamente, la FDA advierte a los consumidores que no utilicen bálsamos u otros productos de aplicación tópica que incluyan uno de los siguientes ingredientes potencialmente peligrosos: sanguinarina, Sanguinaria canadensis o sanguinaria, sola o en combinación con cloruro de zinc.

Aunque no todos los bálsamos son peligrosos, los productos aplicados tópicamente con los ingredientes anteriormente mencionados pueden destruir la piel y resultar en una

desfiguración permanente, necrosis tisular (la muerte de células en el tejido vivo) e infección. Además, el uso de productos de bálsamo como el bálsamo negro para condiciones graves como el cáncer de piel puede resultar en el retraso del diagnóstico del cáncer y en la progresión del cáncer.

### **¿Cuáles son los bálsamos que contienen ingredientes corrosivos?**

Algunos productos de bálsamo contienen ingredientes corrosivos, sustancias altamente reactivas que dañan los tejidos vivos. Actúan directamente, destruyendo químicamente el tejido (oxidación), o indirectamente causando inflamación. De cualquier manera, el resultado es dañino, doloroso y puede resultar en una desfiguración permanente (cicatrices).

Muchos productos de bálsamo que contienen ingredientes corrosivos afirman que solo sacan el cáncer, dejando intacta la piel sana. Eso es falso. Los ingredientes de estos productos destruyen por igual la piel sana y cancerosa. El uso de estos productos puede resultar en cicatrices permanentes e incluso puede resultar en la necesidad de una cirugía reconstructiva (plástica). Además, estos bálsamos pueden destruir la capa superior de la piel y dejar el cáncer en las capas más profundas, donde el cáncer puede seguir creciendo.

### **¿Cómo puede saber si es un bálsamo corrosivo?**

Los productos de bálsamo corrosivo incluyen productos como el bálsamo negro. Según Cynthia Ng, del Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos de la FDA, "Los consumidores deben saber que 'bálsamo negro' es un término informal y no es el único nombre que se utiliza para este producto".

También se vende bajo nombres tales como bálsamo de extracción, bálsamo rojo, Cansema, sanguinaria, hierba india, bálsamo natural Hawk Dok, bálsamo de extracción negro y muchos otros. Los productos vienen en muchas formas, incluyendo bálsamos, pastas, cremas y cataplasma (material suave y húmedo que se aplica a la herida). En algunos casos, los bálsamos corrosivos pueden comercializarse como productos naturales u homeopáticos. En algunos casos, los ingredientes corrosivos se incluyen como ingredientes "inactivos".

Ng añade que si no está seguro de si un producto es, de hecho, un producto de bálsamo peligroso, busque estos ingredientes (activos y/o inactivos): sanguinarina, Sanguinaria canadensis, sanguinaria y cloruro de zinc, cualquiera de los cuales indican que es un producto nocivo y que no debe utilizarlo.

### **Esté atento a las siguientes señales de advertencia:**

- Productos de bálsamo con los siguientes nombres: bálsamo negro, bálsamo de extracción, bálsamo rojo, Cansema, sanguinaria, hierba india, bálsamo natural Hawk Dok, pomada de extracción negra y muchos otros. Los productos vienen en muchas formas, incluyendo pomadas, pastas, cremas y cataplasmas.
- Productos que contengan cualquiera de estos ingredientes: sanguinarina, sanguinaria canadensis, sanguinaria y cloruro de zinc.
- Productos de bálsamo que afirman curar o tratar el cáncer, eliminar lunares o verrugas, o tratar otras condiciones de la piel.

- Productos con instrucciones de que se debe anticipar ardor, dolor o formación de cicatrices en el lugar de la aplicación. Los vendedores a menudo declaran que se debe anticipar una costra seca y gruesa en la piel.

### Los consumidores han reportado efectos secundarios dañinos a la FDA

La FDA ha identificado 24 casos de eventos adversos (malos efectos secundarios) asociados con el bálsamo negro. Quince de estos casos fueron reportados en los últimos cinco años.

Estos incluyen casos de desfiguración permanente y progresión del cáncer. La FDA tiene conocimiento de al menos una muerte que resultó de una persona que optó por usar un bálsamo corrosivo en lugar de seguir terapias comprobadas contra el cáncer.

La agencia insta a los consumidores a consultar a un profesional de atención médica para obtener un diagnóstico preciso y recibir los tratamientos adecuados.

La agencia también continúa enviando cartas de advertencia y tomando medidas de ejecución contra las empresas que hacen afirmaciones falsas sobre estos productos.

### Domperidona y Riesgo Cardíaco. Datos respaldan necesidad de restringir su uso

*Boletín Informativo de la Red de Centros de Información de Medicamentos de Latinoamérica y el Caribe.* 2020;7 (8)  
<http://web2.redcimlac.org/images/files/boletim%20cimlac%20feb%202020%20domperidona.pdf>

La domperidona es un agente procinético, con actividad antidopaminérgica que posee propiedades antieméticas. En los últimos años, se ha revisado la seguridad de domperidona debido a reacciones cardíacas, como arritmias ventriculares, prolongación del intervalo QT y muerte súbita cardíaca. A raíz de estos hallazgos, en países de altos estándares normativos, se restringieron las indicaciones autorizadas y la duración del tratamiento de domperidona, y se incorporaron nuevas contraindicaciones de uso.

En los países latinoamericanos, domperidona representa un caso particular, debido a que las medidas regulatorias tomadas por agencias sanitarias varían entre los diferentes países y no existe uniformidad en cuanto a las restricciones tomadas para disminuir el riesgo cardíaco.

Uno de los objetivos de la Red de Centros de Información de Medicamentos de Latinoamérica y el Caribe (RedCIMLAC), es promover el uso racional de medicamentos. Por tal motivo, se realizó una revisión sobre la seguridad de domperidona, la cual se resume en este informe, con el propósito de proponer y colaborar con las agencias sanitarias, recomendaciones para su uso seguro.

### Conclusiones

Estudios observacionales documentan un mayor riesgo de efectos cardiovasculares en pacientes expuestos a domperidona. Esta cardiotoxicidad se encuentra asociada a la alta afinidad que posee la domperidona por los canales de potasio dependientes del gen hERG (similar a otros fármacos que generan alteraciones en el intervalo QT).

Varias agencias reguladoras europeas, han determinado que los datos sobre eficacia de domperidona para el tratamiento del síndrome dispéptico son muy limitados y que su relación beneficio-riesgo en esta indicación es desfavorable. Por tal razón, han restringido las indicaciones autorizadas de domperidona, reducido la dosis y duración de tratamiento e introducido nuevas contraindicaciones de uso.

Un estudio no mostró diferencias en la eficacia de domperidona respecto a placebo, en el alivio de náuseas y vómitos agudos en niños menores de 12 años. Por tal razón, se ha suprimido la indicación pediátrica de domperidona en la Unión Europea.

En Latinoamérica, en diversos países se autoriza el uso de domperidona para náuseas y vómitos. A excepción de Panamá, en todos se autoriza el uso de domperidona para otras indicaciones. En algunos países de la región, además de las presentaciones orales, también se encuentran disponibles formas de administración parenteral y rectal.

En Latinoamérica se han presentado casos de problemas cardíacos asociados con domperidona oral, algunos con resultados fatales. En total, se encontró un total de 23 casos de reacciones adversas a nivel cardiovascular.

En Latinoamérica existe una variabilidad en las medidas regulatorias adoptadas frente a la seguridad de domperidona. Estas medidas incluyen cambio a venta bajo receta médica, incorporación de nuevas contraindicaciones y precauciones en los prospectos y retiro de domperidona parenteral.

En la mayoría de los países de Latinoamérica no se han tomado medidas para restringir las indicaciones de uso de la domperidona. C

### Recomendaciones

Restringir las indicaciones autorizadas y grupos etarios, además de dosis y duración del tratamiento de las presentaciones orales de domperidona:

- Indicaciones: únicamente para el tratamiento sintomático de náuseas y vómitos en adultos y adolescentes de 12 años o mayores y que pesen 35 kg o más. Establecer una dosis máxima de 10 mg tres veces al día para adultos y adolescentes con peso igual o mayor a 35 Kg.
- Duración del tratamiento: limitado a un máximo de 7 días. Actualizar la información de los prospectos para incluir las nuevas contraindicaciones de uso y dosis recomendada.

Retirar del mercado las presentaciones de domperidona de administración parenteral y rectal en aquellos países donde continúa autorizada su comercialización.

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

Fibrystal. **AbbVie retira de Canadá un fármaco para los miomas uterinos** (*AbbVie withdraws uterine fibroids drug from Canada*)

Reuters Staff, 30 de septiembre de 2020

<https://www.reuters.com/article/us-abbvie-fibrystal/abbvie-withdraws-uterine-fibroids-drug-from-canada-idUSKBN26L3FS>

Traducido por Salud y Fármacos

Etiquetas: fibrystal, miomas, miomas uterinos, tratamiento miomas uterinos, eventos adversos, lesión hepática, trasplante hepático, fibromas uterinos

AbbVie Inc dijo el miércoles que, tras recibir informes de lesiones hepáticas graves, retiraba voluntariamente del mercado canadiense su medicamento para tratar los tumores no cancerosos de útero.

La decisión se debe a la aparición en Europa de casos raros de lesión hepática grave que requieren trasplante de hígado, dijo la compañía, y agregó que se han reportado cinco casos de lesión hepática grave desde que el medicamento estuvo disponible en 2012.

El medicamento, Fibrystal, se usa para tratar los fibromas uterinos, que son crecimientos no cancerosos que se desarrollan en el útero de una mujer durante su edad fértil.

Se ha recomendado a los pacientes y médicos que dejen de tomar el medicamento y busquen tratamientos alternativos, dijo AbbVie, y en los pacientes que lo han utilizado se debe monitorear el funcionamiento del hígado a las dos a cuatro semanas de la interrupción del tratamiento con Fibrystal.

## Solicitudes y Cambios al Etiquetado / Ficha Técnica

**AINES. La FDA advierte que el uso de un tipo de medicamentos para el dolor y la fiebre en la segunda mitad del embarazo puede provocar complicaciones**

FDA, 15 de octubre de 2020

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/la-fda-advierte-que-el-uso-de-un-tipo-de-medicamento-para-el-dolor-y-la-fiebre-en-la-segunda-mitad>

Editado por Salud y Fármacos

La FDA anunció hoy en un Comunicado sobre la seguridad de los medicamentos (<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-recommends-avoiding-use-nsaids-pregnancy-20-weeks-or-later-because-they-can-result-low-amniotic>, en inglés) que exige cambios en la etiqueta de los medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE). Estos cambios requieren que la nueva etiqueta diga que cuando las mujeres toman estos medicamentos alrededor de las 20 semanas de su embarazo, o más tarde, pueden aparecer problemas renales poco frecuentes pero graves en el feto, lo que puede provocar bajos niveles de líquido amniótico (el cojín protector que rodea el feto) y a la posibilidad de complicaciones relacionadas con el embarazo.

Los AINEs incluyen medicamentos como ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco y celecoxib. Estos medicamentos se han consumido durante décadas para tratar el dolor y la fiebre causados por muchos problemas de salud. Hay AINEs de venta con receta y de venta libre (OTC, por sus siglas en inglés). Los medicamentos funcionan bloqueando la producción en el cuerpo de ciertos químicos que causan inflamación. La aspirina también es un AINE; sin embargo, estas recomendaciones no se aplican al uso de aspirina en dosis bajas (81 mg). La aspirina en dosis bajas puede ser un tratamiento útil para algunas mujeres embarazadas y debe tomarse bajo la supervisión de un profesional de la salud.

"Es importante que las mujeres comprendan los beneficios y riesgos de los medicamentos que pueden tomar durante el embarazo", dijo Patrizia Cavazzoni, M.D., directora interina del Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos de la FDA. "Con este fin, la agencia está utilizando su autoridad reguladora para informar a las mujeres y a sus proveedores de atención médica sobre los riesgos de usar los AINE después de aproximadamente 20 semanas o más de embarazo".

Como se indica en el Comunicado sobre la seguridad de los medicamentos, esta advertencia surge de la revisión de la literatura médica que ha hecho la FDA y de los casos reportados a la agencia de embarazadas con niveles bajos de líquido amniótico o de problemas renales en bebés neonatos que se han asociado al uso de los AINEs durante el embarazo.

Después de aproximadamente 20 semanas de embarazo, los riñones del feto comienzan a producir la mayor parte del líquido amniótico, por lo que los problemas renales del feto pueden causar niveles bajos de este líquido. Los niveles bajos de líquido amniótico, que se conoce como oligohidramnios, pueden detectarse después de tomar el medicamento durante días o semanas, pero pueden detectarse tan pronto como dos días después de iniciar el uso regular del AINE. Este problema generalmente desaparece si la mujer embarazada deja de tomar el AINE.

La FDA está exigiendo cambios en la información para la prescripción de los AINEs de venta con receta. La FDA quiere que se describa el riesgo de problemas renales en los bebés neonatos que provocan un bajo nivel de líquido amniótico, y recomienden que el uso de un AINE se limite su uso al llegar a las 20 y 30 semanas de embarazo y evitar este riesgo. La advertencia de evitar tomar AINEs después de aproximadamente 30 semanas de embarazo ya está incluida en la información para la prescripción porque tomar estos medicamentos durante este tiempo puede provocar problemas cardíacos en el feto. Si un proveedor de atención médica cree que el uso de un AINE es necesario durante aproximadamente las 20 y 30 semanas de embarazo, el uso debe limitarse a la dosis efectiva más baja y por el tiempo más breve posible. Los fabricantes de los AINE de venta libre destinados a uso en adultos también realizarán actualizaciones similares en las etiquetas de información sobre los medicamentos (<https://www.fda.gov/drugs/drug-information-consumers/otc-drug-facts-label> en inglés).

Aunque ciertos proveedores de atención médica que tratan a mujeres embarazadas generalmente conocen el riesgo de tener niveles bajos de líquido amniótico, la FDA está comunicando

esta información de manera más amplia para educar a otros profesionales de la salud y a las mujeres embarazadas.

**Benzodiazepinas. La FDA exige cambios en la etiqueta de las benzodiazepinas: se actualizará la advertencia de recuadro negro para incluir abuso, adicción y otros riesgos graves** (*FDA requiring labeling changes for benzodiazepines. boxed warning to be updated to include abuse, addiction and other serious risks*)

FDA, 23 de septiembre de 2020

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-requiring-labeling-changes-benzodiazepines>

Traducido por Salud y Fármacos

Etiquetas: benzodiazepinas, benzodiazepinas, alprazolam, clonazepam, lorazepam, dependencia física, adicción, eventos adversos, fobia social, convulsiones, insomnio, ansiedad

La FDA ha emitido un comunicado de seguridad de los medicamentos donde dice que para mejorar el uso seguro de las benzodiazepinas se debe actualizar la Advertencia de Recuadro, que es la advertencia más estricta de seguridad que tiene la agencia, de todos los productos de esa clase para incluir el riesgo de abuso, mal uso, adicción, dependencia física y síndrome de abstinencia.

En 2019, se distribuyeron aproximadamente 92 millones de recetas de benzodiazepinas en las farmacias comunitarias de EE UU, siendo el alprazolam (38%) el más recetado, seguida del clonazepam (24%) y el lorazepam (20%). Se estima que en 2018, el 50% de los pacientes que recibieron benzodiazepinas orales las consumieron durante dos meses o más. La mayoría de las benzodiazepinas se recomiendan por períodos de semanas o meses. Las benzodiazepinas están aprobadas, y son opciones importantes para tratar la ansiedad generalizada, el insomnio, las convulsiones, la fobia social y el pánico. También se utilizan como premedicación antes de algunos procedimientos médicos. La dosis, la frecuencia y la duración del tratamiento varían según el paciente, la benzodiazepina que se prescribe y la afección médica para la que se usa.

"Si bien las benzodiazepinas son terapias importantes para muchos estadounidenses, también se abusa de ellas y se utilizan mal; a menudo se consumen con analgésicos opioides y otros medicamentos, alcohol y drogas ilícitas", dijo el comisionado de la FDA, Stephen M. Hahn, MD: "Estamos tomando medidas y exigiendo que se incluya nueva información en el etiquetado/ficha técnica para ayudar a los profesionales de la salud y a los pacientes a comprender mejor que, si bien el tratamiento con benzodiazepinas aporta muchos beneficios, también conlleva un mayor riesgo de abuso, mal uso, adicción y dependencia".

Las benzodiazepinas pueden producir dependencia física cuando se toman de manera constante durante varios días o semanas. Los pacientes que han estado tomando una benzodiazepina durante semanas o meses pueden experimentar signos y síntomas de abstinencia cuando el medicamento se interrumpe abruptamente o se continúa en dosis más bajas para evitar la abstinencia. Suspender las benzodiazepinas de forma abrupta o reducir la dosis demasiado rápidamente puede provocar reacciones agudas

de abstinencia, incluyendo convulsiones, que pueden poner en peligro la vida. Antes de suspender el tratamiento con benzodiazepinas, los pacientes deben hablar con su proveedor de atención médica para desarrollar un plan que vaya reduciendo gradualmente el medicamento.

Además de exigir una actualización del Recuadro de Advertencia, la FDA exige otros cambios a la información para la prescripción de todas las benzodiazepinas, que afectarán a las secciones Advertencias y Precauciones, Abuso y Dependencia de Medicamentos e Información para el paciente. La agencia también requiere que se revisen las Guías de Medicación para los pacientes, para educar a los pacientes y a quienes les cuidan sobre estos riesgos.

Esto es parte del esfuerzo de la FDA por promover la salud pública minimizando los riesgos asociados con el uso inapropiado de sustancias controladas, y permitiendo el acceso apropiado a estos productos para uso médico.

La FDA, una agencia del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EE UU protege la salud pública al garantizar la seguridad, la eficacia y la seguridad de los medicamentos, vacunas y otros productos biológicos para uso humano, y de los dispositivos médicos para uso humano y veterinario. La agencia también es responsable de la seguridad del suministro de alimentos, cosméticos, suplementos dietéticos, productos que emiten radiación electrónica y de regular los productos de tabaco.

**Inhibidores de la vía del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) administrados por vía sistémica: riesgo de aneurisma y disección arterial** (*Systemically administered VEGF pathway inhibitors: risk of aneurysm and artery dissection*)

Medicines and Healthcare products Regulatory Agency  
*Drug Safety Update* 2020;13(12)

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/systemically-administered-vegf-pathway-inhibitors-risk-of-aneurysm-and-artery-dissection#background>

Traducido por Salud y Fármacos

Etiquetas: inhibidores VEGF, hipertensión, aneurisma, aneurisma aórtico, disección arterial, disección aneurisma, tabaquismo, diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, disección aórtica, hiperlipidemia

Antes de iniciar tratamiento sistémico con inhibidores de la vía del factor de crecimiento endotelial vascular (en inglés VEGF) considere cuidadosamente el riesgo de aneurisma y disección de la arteria en pacientes con factores de riesgo. En pacientes que reciben un inhibidor sistémico de la vía VEGF, reduzca al máximo los factores de riesgo modificables como la hipertensión.

**Recomendaciones para los profesionales de la salud:**

La administración de inhibidores de la vía VEGF por vía sistémica (ver la lista abajo) a pacientes con o sin hipertensión podría promover la formación de aneurismas o aneurisma por disección de las arterias o disecciones arteriales, pero, aunque se considera que estos eventos son poco frecuentes en pacientes tratados con estos productos, se han reportado algunos casos

fatales, principalmente por ruptura del aneurisma aórtico y por disección aórtica.

Antes de iniciar tratamiento con un inhibidor sistémico de la vía del VEGF, considere cuidadosamente el riesgo de aneurisma y disección de la arteria en pacientes con factores de riesgo, como hipertensión, antecedentes de aneurisma, tabaquismo, diabetes mellitus, enfermedad coronaria, cerebrovascular o arterial periférica e hiperlipidemia. Otros factores de riesgo incluyen el síndrome de Marfan, el síndrome de Ehlers-Danlos vascular, la arteritis de Takayasu, la arteritis de células gigantes, la enfermedad de Behcet y el uso de fluoroquinolonas.

En pacientes que reciben un inhibidor sistémico de la vía VEGF, reduzca al máximo los factores de riesgo modificables como el tabaquismo y la hipertensión.

Monitoree a los pacientes y trate la hipertensión de acuerdo con las recomendaciones que se incluyen en el Resumen de las características del inhibidor de la vía VEGF que se administre por vía sistémica.

### **Revisión europea de casos de aneurisma y disección arterial**

En el Reino Unido se han autorizado la administración por vía sistémica de varios inhibidores de la vía del VEGF (consulte la lista más abajo).

Una revisión europea reciente concluyó que todos los inhibidores de la vía del VEGF administrados sistémicamente pueden promover la formación de aneurismas y la disección de arterias. Se ha actualizado la información del producto para todos los inhibidores de la vía del VEGF administrados por vía sistémica para incluir una advertencia sobre el riesgo de aneurisma y disección arterial, y para recomendar que se consideren cuidadosamente estos riesgos antes de iniciar el tratamiento en pacientes con factores de riesgo, como la hipertensión. Los pacientes que reciben un inhibidor sistémico de la vía del VEGF deben ser monitoreados y se les debe administrar tratamiento para la hipertensión, tal como dicen las recomendaciones en el resumen de las características del producto para el uso sistémico de inhibidores de la vía del VEGF.

También se deben considerar acciones para otros factores de riesgo modificables como el tabaquismo. El folleto de información para el paciente de todos estos productos incluirá consejos para que los pacientes que hayan tenido un aneurisma o disección previa informen a su médico o enfermero.

### **Resultados detallados de la revisión**

Antes de la última revisión de seguridad, la información del producto de cuatro inhibidores de la vía del VEGF de uso sistémico incluía como efectos secundarios la disección aórtica (Kisplyx ▼ y Lenvima ▼), ruptura de aneurisma (Inlyta) o aneurisma y disección aórtica (Sutent). Además, la información del producto para todos los inhibidores de la vía del VEGF sistémico ya describía el riesgo de hipertensión, que es un factor predisponente importante para la disección de las arterias y el aneurisma.

Como parte de la revisión, se hizo una búsqueda en la base de datos europea de informes mundiales de sospechas de reacciones adversas a medicamentos que identificó 660 informes de casos

de aneurisma o disección de arterias en pacientes tratados con inhibidores de la vía VEGF hasta el 31 de diciembre de 2018. Los eventos adversos informados con mayor frecuencia fueron disección aórtica (n = 163), aneurisma (n = 146), aneurisma retiniano (n = 93), aneurisma aórtico (n = 89), rotura de aneurisma aórtico (n = 43), aneurisma intracraneal (n = 34) y rotura de aneurisma (n = 31) Se han informado casos fatales, principalmente en relación con la ruptura del aneurisma aórtico y la disección aórtica.

De los 529 informes de casos para los que la historia clínica estaba disponible, la mayoría (74%) informaron factores de riesgo, con mayor frecuencia hipertensión (49%). Otros factores de riesgo informados incluyeron diabetes mellitus, hipercolesterolemia o hiperlipidemia, antecedentes de aneurisma aórtico, enfermedad cardiovascular y consumo de tabaco. La disección aórtica y el aneurisma aórtico se informaron con mayor frecuencia en pacientes de 65 años o más.

Es difícil estimar la magnitud del riesgo de aneurisma y de disección de la arteria por el uso de inhibidores sistémicos de la vía VEGF utilizando los datos disponibles, por lo tanto, el riesgo de estas reacciones adversas se incluye en la información del producto en la categoría de frecuencia desconocida. Los datos de los ensayos clínicos sugieren que la frecuencia de disección de arterias y aneurismas en pacientes que reciben inhibidores sistémicos de la vía VEGF varía de rara (0,02% de los participantes) a poco común (0,15% de los participantes expuestos). Los datos no permiten diferenciar el riesgo de disección de arterias y aneurismas entre los diferentes inhibidores sistémicos de la vía VEGF, y los datos de los ensayos clínicos no estaban disponibles para seis productos.

### **Acerca de la disección arterial y el aneurisma**

El mecanismo por el cual los inhibidores de la vía del VEGF administrados sistémicamente pueden causar aneurisma o disección arterial no está claro, pero puede deberse al deterioro de la integridad de la pared vascular por hipertensión o agravamiento de hipertensión preexistente.

La disección aórtica es un evento poco común pero potencialmente mortal con una incidencia anual estimada de entre 2,9 y 3,5 casos por cada 100.000 personas [1]. Por lo general, se acompaña de dolor abdominal, torácico o lumbar repentino e intenso.

La mayoría de los aneurismas aórticos abdominales son asintomáticos y, por lo tanto, es difícil establecer su prevalencia; sin embargo, un programa nacional de cribado en el Reino Unido que inscribe a hombres de 65 años sugiere una prevalencia de alrededor del 1,3% en esta población [1]. El síntoma más común del aneurisma aórtico roto es un dolor repentino y severo en el abdomen o la espalda. Los aneurismas aórticos rotos se asocian con una alta tasa de mortalidad.

El riesgo de disección arterial o aneurisma aórtico aumenta en presencia de factores de riesgo como hipertensión, diabetes mellitus, antecedentes familiares de aneurisma, enfermedad arterial coronaria, cerebrovascular o periférica, tabaquismo e hiperlipidemia [1, 2] Síndrome de Marfan, Síndrome vascular Ehlers-Danlos, la arteritis de Takayasu, la arteritis de células

gigantes, la enfermedad de Behcet y el uso de fluoroquinolonas también son factores de riesgo.

Los inhibidores de la vía VEGF administrados por vía sistémica autorizados en el Reino Unido incluyen: Avastin, Zirabev ▼ y Mvasi ▼ (bevacizumab); Caprelsa ▼ (vandetanib); Cabometyx ▼ y Cometriq ▼ (cabozantinib); Cyramza (ramucirumab); Fotivda ▼ (tivozanib); Iclusig ▼ (ponatinib); Inlyta (axitinib); Kispilyx ▼ y Lenvima ▼ (lenvatinib); Nexavar (sorafenib); Ofev y Vargatef (nintedanib); Stivarga (regorafenib); Sutent (sunitinib); Votrient (pazopanib); y Zaltrap (aflibercept).

Estos medicamentos se utilizan para tratar varios tipos de cáncer, excepto Ofev (nintedanib), que está indicado para la fibrosis pulmonar idiopática.

La revisión concluyó que no había pruebas suficientes para determinar que estos riesgos se aplican a los dos inhibidores de la vía VEGF de administración intravítrea, ranibizumab (Lucentis) y aflibercept (Eylea). Ambos productos están autorizados para su uso en enfermedades oculares.

### Referencias

1. Nienaber CA, Clough RE. [Management of acute aortic dissection](#). Lancet 2015; 385: 800–11.
2. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). [Abdominal aortic aneurysm: diagnosis and management](#). NICE Guideline March 2020 (accessed 26/03/20). [↪](#)

### Remdesivir. Actualización sobre el coronavirus (COVID-19): La FDA alerta sobre una posible interacción farmacológica recientemente descubierta que puede reducir la eficacia de un tratamiento para el COVID-19 autorizado por uso de emergencia

FDA, 15 de junio de 2020

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/actualizacion-sobre-el-coronavirus-covid-19-la-fda-alerta-sobre-una-posible-interaccion>

Hoy, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) está alertando a los proveedores de atención médica sobre una posible interacción farmacológica recientemente descubierta relacionada con el medicamento antiviral en investigación remdesivir, el cual recibió una autorización de uso de emergencia para el tratamiento de pacientes hospitalizados con enfermedades graves del COVID-19.

Basándose en un estudio no clínico de laboratorio recientemente realizado, la FDA revisó la hoja informativa para los proveedores de atención médica (en inglés) que acompaña al medicamento para aclarar que no se recomienda la administración concurrente de remdesivir y fosfato de cloroquina o sulfato de hidroxicloroquina ya que puede resultar en la reducción de la actividad antiviral de remdesivir. La agencia no conoce de casos en donde esta reducción en actividad haya ocurrido en un

contexto clínico, pero continúa evaluando todos los datos relacionados con remdesivir.

Además, la FDA revisó la hoja informativa para los proveedores de atención médica para aclarar las recomendaciones de dosificación y administración, y para proporcionar datos de seguridad y datos de apoyo adicionales obtenidos en estudios clínicos realizados por los Institutos Nacionales de Salud y el patrocinador del medicamento, Gilead Sciences Inc. La hoja informativa para pacientes y proveedores de cuidado también ha sido actualizada para incluir más información sobre las posibles reacciones alérgicas y para alertar a los pacientes a que le informen a sus proveedores de atención médica si están tomando fosfato de cloroquina o sulfato de hidroxicloroquina.

“A lo largo de esta pandemia sin precedentes, la FDA ha emitido autorizaciones de uso de emergencia para una variedad de productos médicos después de evaluar las pruebas científicas disponibles y equilibrar cuidadosamente los riesgos conocidos y posibles contra los beneficios de ofrecer estos productos durante la emergencia de salud pública actual. Entendemos que, a medida que aprendemos más acerca de estos productos, es posible que sea necesario hacer cambios basados en nuevos datos, tales como la actualización de hoy para los proveedores de atención médica sobre una posible interacción farmacológica y otra información importante relacionada con el uso de remdesivir para tratar a pacientes con el COVID-19”, dijo la Dra. Patrizia Cavazzoni, M.D., directora interina del Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos de la FDA. “Como lo hemos hecho durante la pandemia, la FDA continúa evaluando todas las autorizaciones de uso de emergencia que han sido emitidas y los materiales relacionados, y continuará haciendo cambios, según proceda, basados en la ciencia y los datos emergentes”.

Después de una evaluación de las normas para una autorización de uso de emergencia y las pruebas científicas disponibles, la FDA emitió una autorización de uso urgente (EUA, por sus siglas en inglés) en mayo de 2020 que permite que remdesivir sea distribuido en los EE.UU. y que sea administrado por vía intravenosa por proveedores de atención médica, según sea apropiado, para tratar presuntos casos o casos que han sido confirmados en el laboratorio en adultos y pacientes pediátricos hospitalizados con una enfermedad grave. La seguridad y eficacia de remdesivir para el tratamiento del COVID-19 continúan siendo evaluadas, y los resultados de estudios clínicos preliminares han mostrado que, como promedio, los pacientes tratados con remdesivir tuvieron una recuperación más rápida.

La EUA requiere que las hojas informativas sobre el uso de remdesivir para tratar el COVID-19 estén disponibles para los proveedores de atención médica, los pacientes y los proveedores de cuidado. Estas hojas informativas incluyen información sobre los posibles efectos secundarios tales como el aumento en los niveles de enzimas hepáticas, lo cual puede ser una señal de inflamación o daño a las células del hígado, y las reacciones alérgicas, las cuales pueden incluir presión sanguínea baja, frecuencia cardíaca elevada, frecuencia cardíaca bajo, dificultad para respirar, sibilancia, angioedema (por ejemplo, inflamación de los labios o lengua), dificultad para tragar, sarpullido, náusea, vómito, sudoración, escalofríos y dificultad respiratoria.

## Reacciones Adversas e Interacciones

### Nefrotoxicidad inducida por fármacos (*Drug-induced nephrotoxicity*)

Sales GTM, Foresto RD

*Revista da Associação Médica Brasileira* 2020; 66: s82 - s90

<https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.s1.82>

<https://www.scielo.br/pdf/ramb/v66s1/1806-9282-ramb-66-s1-s82.pdf> (en inglés)

Etiquetas: nefrotoxicidad, eventos adversos, lesión renal aguda, antiinflamatorios, aminoglucósidos, vancomicina, cisplatino, metotrexato, anfotericina B, polimixinas, tenofovir, inhibidores de VEGF, bifosfonatos, inmunoterapia

La lesión renal aguda es un diagnóstico muy frecuente, afecta hasta el 60% de los pacientes críticos, y su tercera causa principal es la toxicidad de un fármaco. La nefrotoxicidad se puede definir como cualquier lesión renal causada directa o indirectamente por medicamentos, y las presentaciones clínicas más frecuentes son la insuficiencia renal aguda, las tubulopatías y glomerulopatías.

Algunos ejemplos de medicamentos comúnmente asociados con la reducción aguda de la tasa de filtración glomerular son los antiinflamatorios, los antibióticos, como la vancomicina y los aminoglucósidos, y los agentes quimioterapéuticos, como el cisplatino y el metotrexato.

Los casos de tubulopatía son muy frecuentes con los tratamientos con anfotericina B, polimixinas y tenofovir, y los casos de glomerulopatías son comunes con inhibidores de VEGF, bifosfonatos e inmunoterapia, y también es común tener más de una presentación clínica relacionada con un solo agente.

El diagnóstico temprano es esencial para la buena evolución del paciente, permite reducir la exposición renal al agente tóxico, lo que requiere conocer los factores de riesgo y los biomarcadores. Las medidas generales, como corregir los trastornos hidroelectrolíticos y la hipovolemia, controlar el nivel sérico, evitar combinaciones que actúen sinérgicamente sobre la misma lesión renal y buscar opciones de tratamiento menos tóxicas, son las bases para gestionar las complicaciones, que siguen siendo frecuentes y a menudo se pueden prevenir.

### Azitromicina. **Interacciones medicamentosas graves del antibiótico azitromicina** (*Important drug interactions for the antibiotic azithromycin*)

*Worst Pills Best Pills Newsletter*, julio de 2020

Traducido por Salud y Fármacos

Etiquetas: azitromicina, Zithromax, macrólidos, alteraciones del ritmo cardíaco, prolongación QT, torsades des pointes, interacciones medicamentosas, alfuzosina, cloroquina, citalopram, disopiramida, donepezilo, dronedarone, efavirenz, escitalopram, fluconazole, fluoxetine, gemifloxacina, hidroxicloquina, ketoconazole, lofexidina, pimozida, posaconazol, quetiapine, saquinavir, tioridazina, ziprasidone, digoxina, warfarina

Los pacientes tratados con azitromicina (Zithromax), un antibiótico de uso frecuente, deben saber que tiene interacciones

peligrosas clínicamente importantes con muchos otros medicamentos de venta con receta.

Aprobado inicialmente por la FDA en 1991, la azitromicina es un antibiótico macrólido, una familia de medicamentos que también incluye a la claritromicina (Biaxin XL) y la eritromicina (E.E.S., E.E.S. 400, Ery-TAB, Eryc, Eryped). La azitromicina está aprobada para tratar varias infecciones bacterianas de leves a moderadas, incluyendo los brotes bacterianos agudos (de aparición repentina) de bronquitis crónica en adultos, neumonía extrahospitalaria, infecciones de oído en niños, sinusitis aguda en adultos, infecciones de la piel, amigdalitis y ciertas enfermedades de transmisión sexual [1].

Dependiendo de la infección que se esté tratando, el medicamento generalmente se prescribe para adultos en dosis que varían de 250 a 2,000 miligramos una vez al día durante uno a cinco días.

### Mayor riesgo de anomalías mortales del ritmo cardíaco [2, 3]

Al igual que con otros antibióticos macrólidos, la azitromicina se ha relacionado con un mayor riesgo de prolongación del intervalo QT. La prolongación del intervalo QT es un cambio en la actividad eléctrica del corazón que puede provocar una alteración del ritmo cardíaco potencialmente fatal llamada torsades de pointes, que puede causar un paro cardíaco y muerte súbita. Los pacientes de edad avanzada son más susceptibles a este evento adverso de tipo cardíaco.

Numerosos medicamentos orales, cuando se usan concomitantemente con la azitromicina, aumentan aún más el riesgo de prolongación del intervalo QT (ver ejemplos en el Cuadro). La lista de dichos medicamentos incluye ciertos medicamentos para tratar ritmos cardíacos anormales, enfermedad de Alzheimer, infecciones bacterianas, depresión, infecciones por hongos, infección por VIH, abstinencia de opioides y agrandamiento de la próstata, entre otros. En algunos casos, el otro fármaco con el que interactúa también causa una prolongación del intervalo QT, que se suma a la causada por la azitromicina.

Para muchos de estos medicamentos que interactúan, incluyendo la pimozida (solo genérico), el saquinavir (Invirase), la tioridazina (solo genérico) y la ziprasidona (Geodon), el riesgo de prolongación del intervalo QT y ritmos cardíacos anormales potencialmente fatales es tan alto que no se debe tomar azitromicina concomitantemente.

### Otras interacciones medicamentosas importantes [4]

El uso concomitante de azitromicina y digoxina (Lanoxin), que se utiliza para tratar la insuficiencia cardíaca y controlar la frecuencia cardíaca en pacientes con fibrilación auricular (un problema frecuente del ritmo cardíaco caracterizado por un latido cardíaco irregular y a menudo rápido), puede provocar un aumento de los niveles sanguíneos de digoxina, lo que puede causar toxicidad grave por digoxina. Los síntomas comunes de toxicidad por digoxina son pérdida de apetito, náuseas, vómitos y fatiga. Si el uso concomitante de azitromicina y digoxina es inevitable, debe realizarse un control más frecuente de los niveles

de digoxina en sangre, especialmente durante el inicio y la interrupción de la azitromicina.

El uso concomitante de azitromicina y el anticoagulante (diluyente de la sangre) warfarina (Coumadin, Jantoven) también puede aumentar el efecto anticoagulante de la warfarina. Esto

puede aumentar el riesgo de complicaciones hemorrágicas. Idealmente, el uso concomitante de estos dos fármacos debe evitarse. Si tal uso es inevitable, debe realizarse un control más frecuente de los niveles de warfarina, especialmente durante el inicio y la interrupción de la azitromicina.

### Ejemplos de medicamentos orales que se si toman concomitantemente con la azitromicina pueden aumentar el riesgo fatal de trastorno del ritmo cardiaco

Nombre genérico	Nombre de marca †	Clase de medicamentos
alfuzosina*	Uroxatral	Hipertrofia benigna de próstata
cloroquina	Solo genérico	Malaria
citalopram*	Celexa	Antidepresivo
disopiramida*	Norpace	Trastornos del ritmo cardiaco
donepezilo**	Aricept	Enfermedad de Alzheimer
dronedarona**	Multaq	Trastornos del ritmo cardiaco
efavirenz	Sustiva	Antiviral contra el VIH
escitalopram*	Lexapro	Antidepresivo
fluconazol*	Diflucan	Antifúngico
fluoxetina	Prozac, Sarafem, Selfemra	Antidepresivo
gemifloxacina**	Factive	Antibiótico
hidroxicloroquina	Plaquenil	Malaria, artritis reumatoide y lupus eritematoso
ketoconazol**	Solo genérico	Antifúngico
lofexidina	Lucremyra	Tratamiento de abstinencia de opioides
pimozida	Solo genérico	Síndrome de Tourette
posaconazol	Noxafil	Antifúngico
quetiapina*	Seroquel	Antipsicótico
saquinavir	Invirase	Antiviral contra el VIH
tioridazina**	Solo genérico	Antipsicótico
ziprasidone**	Geodon	Antipsicótico

† Se excluyeron los productos combinados de marca.

\* Solo para un uso limitado

\*\* No se debe usar

Por último, el uso concomitante de azitromicina y estatinas para reducir el colesterol, como atorvastatina (Lipitor), lovastatina (Altoprev) y simvastatina (Flolipid, Zocor), puede aumentar el riesgo de miopatía inducida por estatinas (daño muscular). En casos graves, esta afección puede progresar a rhabdomiólisis, una afección potencialmente mortal que destruye los músculos y que puede provocar insuficiencia renal repentina y la muerte.

### Lo que puede hacer

Si necesita tratamiento con azitromicina, revise todos los otros medicamentos con su médico para evaluar las interacciones medicamentosas potencialmente graves. Si está tomando ciertos medicamentos que interactúan con la azitromicina, es posible que deba reducir la dosis del medicamento con el que interactúa, o su médico puede recomendarle que deje de tomar el medicamento con el que interactúa. Tenga en cuenta que muchos otros medicamentos que no figuran en este artículo también pueden tener interacciones peligrosas con la azitromicina.

### Referencias

1. Pfizer. Label: azithromycin (ZITHROMAX). April 2019. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/050670s034lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/050670s034lbl.pdf). Accessed April 27, 2020.
2. Ibid.
3. IBM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Search term: "azithromycin." Accessed April 27, 2020.
4. Ibid.

### ⚠ Diclofenaco: mayor riesgo cardiovascular que con ibuprofeno o naproxeno

*Rev Prescrire*, 2019; 39(427):353

Traducido por Salud y Fármacos

Etiquetas: diclofenaco, riesgo cardiovascular, fibrilación auricular, ictus isquémico, flutter auricular, infarto de miocardio

- Según un estudio danés de gran tamaño, durante los 30 días posteriores al inicio del tratamiento, se producen más eventos cardiovasculares con diclofenaco que con ibuprofeno o naproxeno. Los eventos identificados fueron principalmente fibrilación o flutter auricular, ictus isquémico, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio y parada cardíaca.

En julio de 2018, un equipo danés publicó un estudio realizado con datos procedentes de varios registros daneses de prescripciones, hospitalizaciones y fallecimientos, recopilados entre 1996 y 2016. Se compararon los eventos cardiovasculares en diferentes grupos de pacientes sin antecedentes de enfermedad cardiovascular y sin exposición previa, al menos durante un año al fármaco correspondiente con el que iniciaron tratamiento: 1.370.832 pacientes con diclofenaco, 3.878.454 pacientes con ibuprofeno, 291.490 pacientes con naproxeno, 764.781 pacientes con paracetamol y 1.303.209 pacientes sin exposición a un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo (AINE) o paracetamol [1].

**Exceso de eventos cardiovasculares graves en el mes posterior a la administración de diclofenaco.** Los análisis tuvieron en cuenta una variedad de factores incluyendo la edad, el sexo, las enfermedades asociadas y otros tratamientos farmacológicos. La medición de resultado principal fue un índice compuesto de eventos cardiovasculares graves que se produjeron en los 30 días posteriores al inicio del tratamiento con un AINE o paracetamol, es decir, fibrilación o flutter auricular, ictus isquémico, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio y parada cardíaca. Solo se tuvieron en cuenta el paracetamol y los AINEs prescritos [1].

En comparación con los pacientes no tratados con un AINE, el riesgo de evento cardiovascular grave durante los 30 días posteriores al inicio del tratamiento con diclofenaco fue aproximadamente un 50% más alto (riesgo relativo estimado (RR) = 1,5; intervalo de confianza del 95% (IC95): 1,4 – 1,7). En comparación con los pacientes tratados con paracetamol o ibuprofeno, el riesgo fue aproximadamente un 20% superior (RR = 1,2; IC95: 1,1 – 1,3). En comparación con los pacientes tratados con naproxeno, el riesgo fue aproximadamente un 30% mayor (RR = 1,3; IC95: 1,1 – 1,5). Estas diferencias se mantuvieron estadísticamente significativas cuando sólo se tuvieron en cuenta los pacientes que tomaron menos de 100 mg de diclofenaco al día [1].

En términos absolutos, la incidencia de eventos cardiovasculares graves en los 30 días posteriores al inicio del tratamiento con diclofenaco fue de 1 por cada 1.000 pacientes [1].

**Fibrilación auricular, ictus, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, fallecimiento.** El análisis de cada componente de la medición de resultado compuesta mostró un aumento estadísticamente significativo de los distintos riesgos en los 30 días posteriores al inicio del tratamiento con diclofenaco, en comparación con la ausencia de exposición a un AINE. Así, el aumento aproximado fue de un 20% para el riesgo de fibrilación o flutter auricular, un 60% para el riesgo de ictus isquémico, un 70% para el riesgo de insuficiencia cardíaca, un 90% para el riesgo de infarto de miocardio y un 70% para el riesgo de parada cardíaca [1].

En general, en comparación con los pacientes sin exposición a un AINE, el riesgo adicional de sufrir un evento cardiovascular grave se estimó en entre 4 y 40 eventos por cada 1.000 nuevos usuarios de diclofenaco, según el riesgo cardiovascular de base de los pacientes [1].

**Mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal.** El diclofenaco también se asoció con un mayor riesgo de hemorragia digestiva alta durante los 30 días posteriores al inicio de la exposición, que fue aproximadamente 4,5 superior que entre los que no se expusieron a un AINE, y 2,5 veces superior en comparación con la exposición a paracetamol o ibuprofeno. Sin embargo, no hubo diferencias de riesgo en comparación con el naproxeno.

**En la práctica.** Los resultados de este estudio refuerzan los datos ya disponibles [2]. La exposición a un AINE incrementa el riesgo de efectos adversos cardiovasculares. Entre los AINE, el diclofenaco conlleva un mayor riesgo cardiovascular que el ibuprofeno o el naproxeno y no causa menos casos de hemorragia gastrointestinal. El ibuprofeno y naproxeno, a dosis

moderadas, siguen siendo los AINE de primera elección.

#### Fuentes

- Schmidt M et al. “Diclofenac use and cardiovascular risks: series of nationwide cohort studies” *BMJ* 2018; 362: k3426: 10 páginas.
- Prescrire Editorial Staff “NSAIDs and serious cardiovascular disorders: especially cox-2 inhibitors and diclofenac” *Prescrire Int* 2016; 25 (167): 14-16.

**Difenhidramina. La FDA advierte sobre problemas graves con dosis altas de difenhidramina (Benadryl), el medicamento para la alergia** (FDA warns about serious problems with high doses of the allergy medicine diphenhydramine: Benadryl) *Drug Safety Communication*, 24 de septiembre de 2020 <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-serious-problems-high-doses-allergy-medicine-diphenhydramine-benadryl>

Traducido por Salud y Fármacos

Etiquetas: difenhidramina, Benadryl, enfermedad cardíaca

La FDA advierte que tomar dosis más altas a las recomendadas del medicamento de venta libre y uso frecuente para la alergia, la difenhidramina (Benadryl), puede provocar problemas cardíacos graves, convulsiones, coma o incluso la muerte. Nos hemos enterado de que hay adolescentes que terminan en las salas de emergencia o mueren después de participar en el “Desafío Benadryl”, alentados por videos que distribuye la aplicación de redes sociales TikTok.

Estamos investigando estos informes y haciendo una revisión para determinar si se han informado casos adicionales. Actualizaremos al público una vez que hayamos completado nuestra revisión o tengamos más información para compartir. También contactamos a TikTok y los instamos encarecidamente a eliminar los videos de su plataforma y a estar atentos para eliminar videos adicionales que puedan publicarse.

Los consumidores, los padres y los cuidadores deben almacenar la difenhidramina y todos los demás medicamentos de venta libre y de venta con receta fuera del alcance y de la vista de los niños. La FDA recomienda que guarde los medicamentos bajo llave para evitar que los niños se intoxiquen accidentalmente y que los adolescentes hagan un uso indebido, especialmente ahora que están más en casa por la pandemia de COVID-19 y es más probable que experimenten.

Lea siempre la etiqueta de información médica incluida en todos los medicamentos de venta libre para ver si contienen difenhidramina, que dosis y con qué frecuencia debe tomarlos y para leer importante información de seguridad. No tome más de la dosis indicada en la etiqueta, ya que hacerlo puede causar problemas graves. Si alguien toma demasiada difenhidramina y tiene alucinaciones, no se puede despertar, convulsiona, tiene problemas para respirar o sufre un colapso, busque atención médica de inmediato.

Los profesionales de la salud deben saber que está circulando el "Desafío Benadryl" entre los adolescentes y deben alertar a quienes les cuidan al respecto. Anime a los adolescentes y a

quienes les cuidan a leer y seguir las instrucciones de las etiquetas de información sobre medicamentos. En caso de sobredosis, los profesionales de la salud deben intentar determinar si un paciente con sospecha de sobredosis tomó difenhidramina.

La difenhidramina es un antihistamínico que se usa para aliviar temporalmente los síntomas de la fiebre del heno, las alergias de las vías respiratorias superiores o el resfriado común, como secreción nasal y estornudos. Actúa bloqueando la histamina en el cuerpo, que es la sustancia que causa síntomas alérgicos. Cuando se usa según las recomendaciones, es un medicamento seguro y eficaz. La difenhidramina se comercializa con el nombre comercial Benadryl, y otras marcas comerciales y genéricos. También está disponible en combinación con analgésicos, antifebriles y descongestionantes.

Nota de Salud y Fármacos: los farmacéuticos que dispensan o venden este producto deberían advertir sobre los peligros de su uso inadecuado.

### ☞ Modafinilo. El consumo de modafinilo durante el embarazo y las malformaciones congénitas.

*Salud y Fármacos*, 21 de octubre de 2020

Etiquetas: modafinilo, armodafinilo, medicamentos en embarazo, malformaciones, malformaciones congénitas, esclerosis múltiple, TADH

El modafinilo se usa para tratar la somnolencia excesiva ocasionada por la narcolepsia (una afección que provoca somnolencia excesiva durante el día) o el trastorno del sueño por turnos de trabajo (somnolencia durante las horas de vigilia programadas y dificultad para dormir o permanecer dormido durante las horas de sueño en personas que trabajan por la noche o tienen turnos rotatorios). También se ha utilizado para tratar la fatiga relacionada con la esclerosis múltiple y el déficit de atención por hiperactividad.

En 2018, un informe provisional de un registro de embarazos del fabricante informó una prevalencia del 15% de malformaciones graves en bebés expuestos al modafinilo durante el embarazo, lo que ocasionó cambios al etiquetado /ficha técnica del medicamento. Un estudio danés también informó una mayor tasa de malformaciones (12%  $n = 6$ ) entre 49 lactantes expuestos a modafinilo durante las fases tempranas del embarazo en comparación con 3,9% ( $n = 32.466$ ) entre 828.644 embarazos no expuestos a modafinilo (odds ratio ajustado, 2,7; IC del 95%, 1,1-6,9) [1]. Cesta et al [2] estudiaron si el consumo de modafinilo durante el embarazo se asoció a malformaciones en Noruega y Suecia.

Cesta et al utilizaron los registros de nacimientos de Noruega (2005-2017) y Suecia (2006-2016) y los asociaron con las historias clínicas de las madres y con los medicamentos que les dispensaron en las farmacias comunitarias.

En una cohorte de 1.917.605 embarazos (744.311 en Noruega y 1.173.294 en Suecia), 133 (0,007%; 38 en Noruega y 95 en Suecia) estuvieron expuestos al modafinilo durante el embarazo temprano (30 días antes de la última regla y durante los tres

primeros meses de embarazo). En comparación con las mujeres embarazadas que no habían tomado modafinilo, las que lo consumieron tendían a tener tasas más altas de sobrepeso u obesidad, tabaquismo y diagnósticos de narcolepsia, esclerosis múltiple y trastorno por déficit de atención / hiperactividad.

En general, la tasa de malformaciones graves en el grupo no expuesto fue del 2,1% ( $n = 40697$ ). Hubo 3 bebés expuestos al modafinilo fueron diagnosticados con una malformación grave, lo que resultó en una tasa de prevalencia del 2.6% y una razón de riesgo bruta de 1,06 (IC del 95%, 0,35-3,26). Cuando se restringió solo a recetas surtidas durante el primer trimestre, se expusieron 75 embarazos y se diagnosticó que un bebé expuesto a modafinilo tenía una malformación mayor (índice de riesgo, 0,44; IC del 95%, 0,06-3,10). Es decir, en este estudio, el consumo de modafinilo durante el primer trimestre de embarazo no se asoció de forma significativa con malformaciones graves en los bebés, sin embargo, los intervalos de confianza se superponen con los del estudio danés, por lo que existe la posibilidad de que el riesgo de que los bebés de las madres que consumen modafinilo durante el embarazo tengan malformaciones congénitas se triplique.

Los autores señalaron como limitantes del estudio el bajo número de bebés expuestos y de malformaciones, y el que se utilizaran las recetas dispensadas y no las cantidades consumidas de medicamentos; y destacaron la necesidad de hacer estudios rigurosos con mayores muestras.

Kaplan et al [3] acaban de publicar un estudio en JAMA que utiliza el registro estadounidense de consumo de Provigil/Nuvigil durante el embarazo. Este registro se estableció en febrero de 2010, es de carácter voluntario, y está abierto a las mujeres expuestas a modafinilo y/o armodafinilo durante las seis semanas previas a la concepción o durante el embarazo. El artículo de Kaplan et al, analiza los datos que se habían acumulado en este registro hasta febrero de 2019.

Entre febrero de 2010 y febrero de 2019, se inscribieron 148 mujeres en el registro; 81 recibieron modafinilo durante el embarazo, 66 recibieron armodafinilo y una recibió tanto modafinilo como armodafinilo. La mayoría de las mujeres (102 de 145 o 70%) tenían narcolepsia.

De los 122 embarazos, se tenían los resultados de 110; y de los 102 nacidos vivo, 13% ( $n = 13$ ) tenían una malformación grave, lo que está por encima de la prevalencia del 3% en la población general. Cuatro bebés 4 tenían tortícolis congénita, 2 hipospadias y 3 tenían defectos cardíacos congénitos, es decir una prevalencia de malformaciones cardíacas del 3% en comparación con aproximadamente el 1% en la población general. La prevalencia de malformaciones graves entre los 97 nacidos vivos expuestos durante el primer trimestre fue del 13% ( $n = 13$ ).

Los resultados de este análisis demuestran que el consumo de modafinilo o armodafinilo durante el embarazo se asocia a un aumento de las malformaciones graves, en comparación con la población general. Es probable que este riesgo potencial no se deba a la condición subyacente de la narcolepsia, porque los datos previos sugieren que la narcolepsia no aumenta el riesgo de resultados anormales en el embarazo. Estos hallazgos son

consistentes con un estudio canés de base de datos retrospectivo [1].

Las limitaciones de este estudio incluyen el sesgo de selección, porque la inscripción en el registro es voluntaria, el sesgo de información debido al informe de datos incorrectos o incompletos, la falta de un grupo de comparación interno y un tamaño de muestra pequeño.

Aunque los datos disponibles no son concluyentes para establecer causalidad, el posible aumento del riesgo de malformación debe motivar a los profesionales de salud a hacer un mejor análisis beneficio-riesgo del uso de modafinilo y / o armodafinilo en mujeres embarazadas y en personas que pueden quedar embarazadas.

## Referencias

1. Damkier P, Broe A. First-trimester pregnancy exposure to modafinil and risk of congenital malformations. *JAMA*. 2020;323(4):374-376. doi:10.1001/jama.2019.20008
2. Cesta CE, Engeland A, Karlsson P, Kieler H, Reutfors J, Furu K. Incidence of Malformations After Early Pregnancy Exposure to Modafinil in Sweden and Norway. *JAMA*. 2020;324(9):895-897.
3. Kaplan S, et al "Pregnancy and Fetal Outcomes Following Exposure to Modafinil and Armodafinil During Pregnancy" *JAMA Internal Medicine*; DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.4009

Nota de Salud y Fármacos: puede leer más información en [http://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/boletines/feb202001/11\\_los/](http://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/boletines/feb202001/11_los/)

## Molekustat. Efectos adversos neuropsiquiátricos de montelukast

Garafoni F, Telechea H, Giachetto G. *Archivos de Pediatría del Uruguay* 2019; 90(2):90 - 94 <https://doi.org/10.31134/ap.90.2.7>

## Resumen

En la última década se ha registrado un aumento en la prescripción de antileucotrienos, en particular montelukast. A partir del año 2007 comenzaron los primeros reportes efectos adversos de esfera neuropsiquiátrica en la edad pediátrica. Los efectos reportados incluían trastornos del sueño y del humor hasta una posible asociación con ideación suicida y suicidio consumado. En el presente trabajo se realiza una revisión de la seguridad de montelukast tema con objetivo de establecer o descartar una eventual asociación antes los fenómenos mencionados y la administración de antileucotrienos.

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

🔗 Simvastatina. **Interacciones medicamentosas importantes de la simvastatina, un hipocolesterolemiante** (*Important drug interactions for cholesterol-lowering drug simvastatin*) *Worst Pills Best Pills newsletter*, junio 2020  
Traducido por Salud y Fármacos

Etiquetas: estatinas, simvastatina, Flolipid, Vytorin, Zocor, hipolipemiantes, interacciones, atazanavir, claritromicina, ciclosporina, danazol, darunavir, eritromicina, gemfibrozilo, indinavir, itraconazole, ketoconazole, nefazodone, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, voriconazol, amiodarona, amlodipine, azitromicina, ciprofloxacina, diltiazem, dronedarone, fluconazole, lomitapida, niacina, ranolazine, risperidone, verapamilo, miopatía, rabdomiolisis

Los pacientes que toman el medicamento muy recetado, la simvastatina (FLOLIPID, VYTORIN, ZOCOR), de la familia de las estatinas que sirven para reducir el colesterol, deben saber que tiene interacciones clínicamente importantes con muchos otros medicamentos de venta con receta.

La FDA, aprobó el uso de simvastatina en combinación con dieta para, entre otras cosas, reducir el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular y el riesgo de ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares no fatales en personas con alto riesgo de eventos cardíacos adversos [1]. Dichos individuos son aquellos con cualquiera de los siguientes:

- Diabetes
- Enfermedad vascular periférica (enfermedad de los vasos sanguíneos que provoca el bloqueo de arterias fuera del corazón y el cerebro)
- Antecedentes de accidente cerebrovascular u otra enfermedad de los vasos sanguíneos del cerebro
- Medicamentos que aumentan el riesgo de toxicidad por simvastatina [2, 3]

El siguiente Cuadro enumera ejemplos de medicamentos orales que, cuando se toman concomitantemente (al mismo tiempo) con la simvastatina, pueden causar niveles tóxicos de simvastatina en la sangre.

La lista incluye antibióticos, medicamentos antimicóticos, medicamentos antivirales para la infección por VIH, el antidepresivo nefazodona (solo genérico) y medicamentos para los ritmos cardíacos anormales.

Como muchos medicamentos, la simvastatina es metabolizada (degradada o modificada químicamente) por sustancias en el hígado llamadas enzimas. Una enzima hepática importante, conocida como CYP3A4, descompone este fármaco. La mayoría de los fármacos enumerados en la tabla inhiben el CYP3A4. Cuando se toman concomitantemente con simvastatina, estos fármacos inhibidores de CYP3A4, al disminuir la degradación de la simvastatina, pueden aumentar los niveles de simvastatina en la sangre hasta alcanzar niveles tóxicos.

Los niveles altos de simvastatina en sangre aumentan el riesgo de miopatía (daño muscular). Los síntomas de la miopatía incluyen dolor y debilidad muscular. En casos graves, esta afección puede progresar a rabdomiólisis, una afección potencialmente mortal que destruye los músculos y que puede provocar insuficiencia renal repentina y muerte. Los pacientes con insuficiencia renal y los pacientes de edad avanzada tienen un mayor riesgo de miopatía y rabdomiólisis.

**Cuadro 1. Ejemplos de medicamentos orales que aumentan el riesgo de toxicidad por simvastatina**

Nombre genérico	Nombre del medicamento†	Clase de medicamentos
<b>Medicamentos que no se deben consumir al mismo tiempo que la simvastatina</b>		
atazanavir	Reyataz	Antiviral para la infección por VIH
claritromicina*	Biaxin XI	Antibiótico macrólido
ciclosporina	Gengraf, Neoral, Sandimmune	Immunosupresor/para el transplante de órganos
danazol	Solo genérico	Esteroides androgénicos
darunavir	Prezista	Antiviral para la infección por VIH
eritromicina	E.E.S., Ery-Tab, Eryc, Eryped, Erythrocin	Antibiótico macrólido
gemfibrozilo**	Lopid	Hipolipemiente
indinavir	Crixivan	Antiviral para la infección por VIH
itraconazol***	Onmel, Sporanox, Tolsura	Antifúngico
ketoconazol**	Solo genérico	Antifúngico
nefazodona**	Solo genérico	Antidepresivo
nelfinavir	Viracept	Antiviral para la infección por VIH
posaconazol	Noxafil	Antifúngico
ritonavir	Norvir	Antiviral para la infección por VIH
saquinavir	Invirase	Antiviral para la infección por VIH
voriconazol	Vfend	Antifúngico
<b>Durante el tratamiento con simvastatina se debe reducir la dosis de los siguientes medicamentos</b>		
amiodarona*	Pacerone	Alteraciones del ritmo cardíaco
amlodipina*	Katerzia, Norvasc	Bloqueador de los canales de calcio, antihipertensivo
azitromicina*	Zithromax	Antibiótico macrólido
ciprofloxacina*	Cipro	Fluoroquinolona
diltiazem*	Cardizem, Cartia XT, Diltzac, Taztia XT, Tiazac	Bloqueador de los canales de calcio, antihipertensivo
dronedarona**	Multaq	Alteraciones del ritmo cardíaco
fluconazol	Diflucan	Antifúngico
lomitapida**	Juxtapid	Hipocolesterolemia
niacina	Niacor, Niaspan**	Vitamina, hipocolesterolemia
ranolazina	Ranexa	Para tratar la angina
risperidona*	Risperdal	Antipsicótico
verapamilo	Calan SR, Verelan	Bloqueador de los canales de calcio, antihipertensivo

† Medicamento combinado que contiene otros ingredientes activos no enumerados

\* Designado para uso limitado

\*\* Designado para no usar

\*\*\* Designado para no usar excepto para infecciones fúngicas graves

### Otras interacciones medicamentosas importantes

El uso concomitante de simvastatina y el anticoagulante (diluyente de la sangre) warfarina (Coumadin, Jantoven) puede aumentar los niveles sanguíneos de warfarina. Esto puede aumentar el riesgo de complicaciones hemorrágicas. Los pacientes que toman warfarina deben someterse a un control más frecuente de los niveles de warfarina después de comenzar, suspender o cambiar la dosis de simvastatina.

El uso concomitante de simvastatina con el fármaco para el corazón, la digoxina (Lanoxin) puede provocar un aumento de los niveles de digoxina, lo que podría provocar toxicidad por digoxina. Los síntomas de toxicidad por digoxina son pérdida de apetito, náuseas, vómitos y fatiga. Los pacientes que toman digoxina deben someterse a un control más frecuente de los niveles de digoxina en sangre después de comenzar o suspender la digoxina.

### Lo que puede hacer

Si necesita tratamiento con simvastatina, revise todos sus otros medicamentos con su médico para evaluar su riesgo de interacciones medicamentosas potencialmente significativas. Si está tomando ciertos medicamentos que interactúan con la simvastatina, es posible que necesite una dosis más baja de simvastatina o del medicamento con el que interactúa, o su médico puede recomendarle que deje de tomarlos. Tenga en cuenta que otros medicamentos que no figuran en este artículo también pueden tener interacciones peligrosas con simvastatina.

### Referencias

- Merck Sharp & Dohme. Label: simvastatin (ZOCOR). October 2019. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/019766s1001bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/019766s1001bl.pdf). Accessed March 30, 2020.
- IBM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Search term: "simvastatin." Accessed March 30, 2020.
- Merck Sharp & Dohme. Label: simvastatin (ZOCOR). October 2019. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/019766s1001bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/019766s1001bl.pdf). Accessed March 30, 2020.

### Precauciones

### Arritmia ventricular casi fatal asociada a uso de psicofármacos

Amado-Tineo J, Tazza-Quiroz F, Vargas-Alayo M. *Anales de la Facultad de Medicina* 2019; 80(3):346 - 349 <https://doi.org/10.15381/anales.803.15995>

El uso de psicofármacos es cada vez más frecuente por problemas emergentes como la depresión. Se presenta el caso de una mujer de 47 años que recibía tratamiento antidepressivo (fluoxetina y levomepromazina) y fue llevada a emergencia por presentar en su domicilio trastorno de conciencia súbito, evidenciándose durante su estancia hospitalaria dos episodios de taquicardia ventricular sin pulso que respondieron satisfactoriamente a desfibrilación y reanimación cardiopulmonar avanzada. Se comenta la prolongación del intervalo QT asociada a uso de antidepressivos y antipsicóticos, así como sus factores de riesgo. Finalmente se destaca la importancia de tener presente la relación entre psicofármacos y arritmias ventriculares potencialmente fatales, siendo necesario realizar un electrocardiograma a estos pacientes que consulten al servicio de emergencia.

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

### Ciertas vacunas COVID-19 ¿podrían aumentar la vulnerabilidad al virus del SIDA? (*Could certain COVID-19 vaccines leave people more vulnerable to the AIDS virus?*)

Jon Cohen

*Science Magazine*, 19 de octubre de 2020

<https://www.sciencemag.org/news/2020/10/could-certain-covid-19-vaccines-leave-people-more-vulnerable-aids-virus>

Traducido por Salud y Fármacos

Etiquetas: COVID 19, vacuna COVID, adenovirus, riesgo VIH, Sudáfrica, vacuna del ébola, vacuna VIH

Ciertos candidatos a vacuna COVID-19 podrían aumentar la susceptibilidad al VIH, advierte un grupo de investigadores que en 2007 se enteró de que una vacuna experimental contra el VIH había aumentado, en algunas personas, el riesgo de infección por el virus del SIDA. Estas preocupaciones se han filtrado en el contexto de la carrera por la vacuna para detener la pandemia de coronavirus, pero ahora los investigadores han publicado una "advertencia", en parte porque los ensayos de esos candidatos pueden comenzar pronto en lugares que han sufrido epidemias por VIH, como Sudáfrica.

Algunas vacunas aprobadas y experimentales utilizan a una variedad de adenovirus, que pueden causar el resfriado común, que a menudo son inofensivos. El desafortunado ensayo de la vacuna contra el VIH utilizó una cepa modificada conocida como adenovirus 5 (Ad5) para transportar al cuerpo el gen de la proteína de superficie del virus del SIDA. Cuatro vacunas candidatas a COVID-19 que se encuentran actualmente en ensayos clínicos en varios países, incluyendo EE UU, utilizan el Ad5 como "vector" para transportar el gen de la proteína de superficie del SARS-CoV-2, la causa viral de la pandemia; dos de ellos han avanzado a estudios de eficacia de fase III a gran escala en Rusia y Pakistán.

En la edición de hoy de *The Lancet*, cuatro investigadores con experiencia advierten sobre los candidatos a la vacuna COVID-19 y relatan su experiencia cuando implementaron el ensayo de vacuna STEP contra el SIDA controlado con placebo. Un análisis preliminar de STEP descubrió que los hombres no circuncidados que habían sido infectados naturalmente con Ad5 antes de recibir la vacuna se volvieron especialmente vulnerables al virus del SIDA. La vacuna, fabricada por Merck, había sido la principal esperanza para lo que entonces era una búsqueda de 20 años de una vacuna que pudiera contrarrestar el VIH. Pero, después de que aparecieron los resultados de STEP, la investigación en ese campo cayó en picada. "Me tomó una década recuperarme", dice uno de los coautores de la correspondencia publicada en *The Lancet*, Lawrence Corey del Centro de Investigación del Cáncer Fred Hutchinson.

Corey, quien ahora codirige la red de prevención de COVID-19 en EE UU y está probando vacunas a instancias de los Institutos Nacionales de Salud, dice que él y sus coautores decidieron compartir la información porque las vacunas COVID-19 basadas en Ad5 pronto podrían probarse en poblaciones con alta prevalencia del VIH y, por tanto, tienen un mayor riesgo de infección accidental durante el ensayo clínico. "Si estuviera en un país de África subsahariana y tuviera que tomar una decisión sobre la vacuna contra el SARS-CoV-2 que desearía para la población general de mi país, no veo razones para elegir a una que utilice el vector Ad5 [vacuna] cuando hay muchas otras opciones", dice Corey.

El efecto contraproducente en STEP, que evaluó la eficacia de la vacuna Merck en personas con alto riesgo de infección por VIH en las Américas y Australia, también apareció en un segundo estudio de la misma vacuna, denominado Phambili. Se estaba llevando a cabo simultáneamente en Sudáfrica y se detuvo anticipadamente debido a los datos de STEP.

El mecanismo por el que la vacuna Ad5 de Merck aumentó el riesgo de transmisión del VIH en STEP y Phambili sigue siendo confuso. El editorial de *The Lancet* detalla varias posibilidades, incluyendo la disminución de la inmunidad al VIH, la mejora de la replicación del virus del SIDA o la génesis de más células diana para él.

Además de las candidatas a la vacuna Ad5 COVID-19, varias otras vacunas líderes, incluyendo las fabricadas por Johnson & Johnson y AstraZeneca / la Universidad de Oxford, utilizan diferentes adenovirus como vectores. No hay evidencia de que esos adenovirus aumenten el riesgo de infección por el VIH.

De las candidatas a la vacuna COVID-19 basadas en Ad5, la de CanSino Biologics, con sede en China, es la que más se ha desarrollado. En un informe publicado en *Lancet* en mayo, los investigadores de la compañía reconocieron la posibilidad "controvertida" de que su vector aumentara el riesgo de infección por el VIH y dijeron que lo vigilarían durante los ensayos clínicos. La vacuna COVID-19 de CanSino se está probando en ensayos en Rusia y Pakistán, donde se espera inscribir a más de 40,000 personas, y la compañía está discutiendo el inicio de ensayos en Arabia Saudita, Brasil, Chile y México.

China ya ha aprobado una vacuna CanSino contra el ébola que utiliza el vector Ad5. Yu Xuefeng, director ejecutivo de CanSino, ha dicho a Science que el riesgo de mayor susceptibilidad al VIH podría limitarse a las vacunas Ad5 que producen una proteína del virus del SIDA. "Aún no hay una respuesta clara", dice Yu. "Ciertamente no hemos visto nada con la vacuna contra el ébola". La vacuna de la empresa contra el ébola se probó en una población de Sierra Leona que, señala, tenía una prevalencia de VIH relativamente alta, por lo que era más probable que se hubiera detectado el problema, si existiera.

El Instituto de Investigación Gamaleya de Rusia tiene un candidato a vacuna COVID-19 que usa una combinación de vectores Ad5 y Ad26; ahora se está haciendo un ensayo de eficacia en ese país.

La semana pasada, ImmunityBio recibió la aprobación de la FDA para comenzar los ensayos de su vacuna COVID-19 en humanos, que usa Ad5 como vector. El primer ensayo se llevará a cabo en Newport Beach, California, pero Patrick Soon-Shiong, director ejecutivo de la empresa, dice que también espera probarlo en Sudáfrica, donde creció y estudió medicina.

Soon-Shiong califica a los resultados del estudio STEP como "muy, muy difusos" y enfatiza que en el Ad5 de ImmunityBio se han eliminado cuatro genes, por lo que las respuestas inmunes que desencadena son más débiles. "Está neutralizada en un 90%", dice.

ImmunityBio está discutiendo con científicos y reguladores de Sudáfrica los riesgos de hacer un ensayo allí para probar su vacuna Ad5 COVID-19 modificada. El proceso de consentimiento informado para ese estudio informaría a los participantes sobre los posibles riesgos, dados los resultados anteriores de STEP y Phambili.

Soon-Shiong enfatiza que la vacuna COVID-19 experimental de su compañía, a diferencia de cualquier otro candidato que usa un adenovirus como vector, presenta dos genes diferentes del SARS-CoV-2 y, por lo tanto, podría ofrecer más protección contra infecciones o enfermedades. ¿Por qué solo probar esto en

enclaves ricos del sur de California, se pregunta? "¿Por qué no Sudáfrica? ¿Por qué no para las personas desatendidas del mundo?"

La pediatra Glenda Gray, que dirige el Consejo de Investigación Médica de Sudáfrica y fue presidenta del protocolo de Phambili, ha participado en varias discusiones con el equipo de ImmunoBio. "Cuando [Soon-Shiong] se puso en contacto con Sudáfrica, obviamente estábamos bastante preocupados", dice Gray. "Todos los que participamos en Phambili estábamos bastante traumatizados por lo sucedido y preguntamos si se quería hacer algo en Sudáfrica".

Pero después de varios meses de deliberaciones, los sudafricanos concluyeron que los reguladores deberían considerar un pequeño ensayo con la vacuna en personas con bajo riesgo de infección por el VIH, dice Gray. "Decidimos no abandonarlo todo, todavía", agrega. "Si sigue adelante en Sudáfrica, debe haber una gran consulta con las comunidades, y tenemos que asegurarnos doblemente de que los participantes comprendan lo que sucedió en el pasado".

Gray dice que Sudáfrica aprecia la oferta de ImmunoBio de permitir que el país fabrique el producto. "Estamos en medio de una epidemia de COVID-19 en Sudáfrica, y no sabemos si alguna vez tendremos acceso al conjunto de vacunas" producidas en otros lugares, dice.

La decisión de seguir adelante insiste, debe dejarse en manos de científicos, reguladores y comités de ética sudafricanos. "Es increíblemente condescendiente que la gente determine qué ciencia es buena o mala para otros países", dice. "Todo el mundo conoce Phambili y STEP, y los científicos entienden que es importante ser cautelosos".

Gray, quien con Corey es coautor de artículos sobre vacunas contra el VIH y los otros tres autores de la carta al Lancet, dice que no hay respuestas fáciles. "¿Qué pasa si esta vacuna es la vacuna más eficaz?" pregunta. "Si resulta ser una vacuna importante, tendremos algo de experiencia con ella".

## Otros Temas de Farmacovigilancia

**Brasil. Evaluación del desempeño del Sistema Nacional de Notificación de Vigilancia Sanitaria: una herramienta del sistema de farmacovigilancia en Brasil** (*Avaliação do desempenho do Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária: uma ferramenta do sistema de farmacovigilância no Brasil*)

Mota DM, Vigo A, Kuchenbecker RS

*Ciência & Saúde Coletiva* 2020; 25 5):1955-1966

<https://doi.org/10.1590/1413-81232020255.19522018> (en portugués)

Traducido por Salud y Fármacos

Etiquetas: sistema de farmacovigilancia, Brasil, notificación de reacciones adversas, evaluación de desempeño

### Resumen

El objetivo de este trabajo es evaluar el desempeño del Sistema Brasileño de Notificación de Vigilancia en Salud, especialmente en referencia a la información sobre efectos adversos relacionados con medicamentos (Notivisa / medicamento), en base a atributos previamente seleccionados.

Se realizó un estudio transversal utilizando las notificaciones realizadas entre 2008 y 2013 y ocho atributos establecidos por las guías internacionales para evaluar el sistema de vigilancia de la salud pública: simplicidad, aceptabilidad, representatividad, integridad, validez, consistencia, error predictivo positivo y oportunidad.

Durante el período de estudio se notificaron 63.512 informes a Notivisa / medicamentos, la mayoría considerados graves (60,5%). El desempeño de Notivisa / medicación se consideró

satisfactorio con respecto a dos de los ocho atributos (validez y error predictivo positivo) y deficiente en seis de los atributos restantes (simplicidad, aceptabilidad, representatividad, exhaustividad, consistencia y oportunidad).

Las estrategias de mejora de la calidad para remediar el sistema se deben discutir e implementar con el fin de brindar información de vigilancia que sea completa, oportuna y confiable a los diferentes segmentos de la sociedad brasileña, especialmente a los gerentes de la vigilancia de la salud.

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

**Brasil. La vigilancia posvacunación de eventos adversos al final de la década de 2010: importancia, herramientas y desafíos** (*O panorama da vigilância de eventos adversos pós-vacinação ao fim da década de 2010: importância, ferramentas e desafios*)

PMN de Oliveira, LK Lignani  
Cadernos 2020

[http://cadernos.ensp.fiocruz.br/site/pages/iframe\\_print.php?aid=1173](http://cadernos.ensp.fiocruz.br/site/pages/iframe_print.php?aid=1173) (en portugués)

Traducido por Salud y Fármacos

Etiquetas: farmacovigilancia, vigilancia posvacunacion, vacunas, eventos adversos, EAPV, antivacunas

### Resumen

La vacunación es una de las intervenciones más efectivas para proteger al individuo y a la población contra enfermedades prevenibles. Las vacunas son productos seguros y eficaces, sin embargo, como cualquier otro medicamento, pueden provocar eventos adversos, que adquieren mayor visibilidad a medida que se controlan, eliminan o erradican las enfermedades. Este trabajo analizó las acciones de vigilancia de eventos adversos después de la vacunación (EAPV), utilizando la literatura científica y la información de los programas de inmunización, agencias reguladoras y de salud, además de la experiencia de los autores en las áreas de inmunizaciones y farmacovigilancia. Al aumentar el número de vacunas en el calendario básico y ampliarse el acceso de la población, se consideró que era importante establecer un sistema de vigilancia EAPV en Brasil. Sin embargo, el subregistro de casos en Brasil y otros países dificulta la detección de EAPV, especialmente los raros. La información actualizada sobre el beneficio / riesgo de las vacunas permite que los programas de inmunización brinden respuestas rápidas y claras a los rumores de EAPV. Esto garantiza la confiabilidad del sistema, especialmente frente al creciente movimiento anti-vacunación y la creciente influencia de las redes sociales en la opinión pública.

**Cuba. Reacciones adversas evitables graves por antivirales. Sistema Cubano de Farmacovigilancia, 2008-2017**

Morales Pérez Mayasil, García Milian AJ  
*Horizonte Sanitario*, 2019;18 (1): 57 – 66

<http://www.scielo.org.mx/pdf/hs/v18n1/2007-7459-hs-18-01-57.pdf>

### Resumen

**Objetivo:** Caracterizar las reacciones adversas graves evitables por antivirales presentes en el Sistema Cubano de Farmacovigilancia durante los años 2008 al 2017.

**Material y métodos:** Investigación cuantitativa, observacional y descriptiva; enmarcada dentro de los estudios de farmacovigilancia, con un diseño de serie de casos. El universo conformado por las notificaciones de reacciones adversas graves evitables provocadas estos fármacos. Se utilizaron variables como: reacción adversa identificada, grupo de edad, sexo, fármaco antiviral, frecuencia y causas de evitabilidad.

**Resultados:** Las reacciones adversas evitables graves a los antivirales se comportaron a ritmo irregular que muestra tendencia al incremento. Predominaron en hombres (77.8%) y en adultos (94.4%). Zidovudina (44.4%) y nevirapina (38.9%) mostraron la mayor cantidad de reportes, relacionados con la aparición de anemia y síndrome de Stevens Johnson. Los médicos reportaron el 72.2% de los casos. Las reacciones encontradas se describen como frecuentes. Las interacciones medicamentosas (61.1%) fue la principal causa de evitabilidad.

**Conclusiones:** La caracterización de las reacciones adversas graves evitables a los antivirales permitió identificar que las mismas fueron frecuentes, producidas por antirretrovirales y presentadas en hombres adultos; siendo la anemia y síndrome de Stevens Johnson las más frecuentes. Las causas de evitabilidad identificadas con mayor frecuencia responden a errores de la prescripción.

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

**México. Frecuencia de reacciones adversas a sulfametoxazol con trimetoprima y factores de riesgo en pacientes con VIH**  
Martínez-Martínez MC, Hernández-Morales MR, Mancilla-Hernández E

*Revista Alergia México*, 2020

<http://dx.doi.org/10.29262/ram.v67i2.670>

<https://www.revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/670>

### Resumen

**Antecedentes:** Trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMZ) es el antimicrobiano de elección y de uso prolongado en la prevención y tratamiento de infecciones por gérmenes oportunistas en los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), en quienes la frecuencia de reacciones adversas a medicamentos es de 30 a 50 %.

**Objetivo:** Determinar las reacciones adversas a TMP-SMZ y sus factores de riesgo en pacientes con sida.

**Métodos:** Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de infección por VIH y que presentaron reacción adversa a fármacos, de enero de 2018 a mayo de 2019. Se revisaron 319 expedientes.

**Resultados:** Se reportó 13.16 % de reacciones adversas; de 42 pacientes con reacciones adversas a medicamentos, 23 fueron a TMP-SMZ (54.76 %). El rash representó 56.5 % de las

reacciones adversas, el angioedema 21.73 % y la urticaria 17.39 %. Los factores de riesgo fueron la comorbilidad infecciosa (RM = 2.6) y la cuenta de CD4 < 100 (RM = 6.9), sin significación estadística; la dosis de TMP-SMZ fue un factor de riesgo (RM = 12.7), con  $p = 0.017$ .

**Conclusiones:** El TMP-SMZ en los pacientes con sida ocasionó 54 % de las reacciones adversas a medicamentos y la dosis fue un factor de riesgo.

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

Portugal. **Eventos adversos a medicamentos en los hospitales: análisis de tendencia en hospitales públicos portugueses** (*In-hospital adverse drug events: analysis of trend in Portuguese public hospitals*)

Vitorino M, Aguiar P, Sousa P.

*Cadernos de Saúde Pública* 2020; 36(3) e00056519

<https://doi.org/10.1590/0102-311x00056519>

Los objetivos de este estudio fueron analizar los eventos farmacológicos adversos (ADE) que ocurrieron en hospitales públicos portugueses, y su asociación con la mortalidad y la duración de la hospitalización.

Analizamos una base de datos administrativos que contiene el registro de todas las hospitalizaciones que ocurrieron en hospitales públicos portugueses entre 2013-2015. Los ADE se identificaron utilizando los códigos E850-858.9 y E930-949.9 de ICD-9-CM. Identificamos todos los episodios con registro de ADE en el hospital y los comparamos con una muestra aleatoria con el mismo número de episodios sin eventos adversos registrados.

Se analizaron un total de 3.041.443 casos, 60.521 presentaron al menos un ADE de los cuales 17.213 ocurrieron en el contexto hospitalario. Las clases de medicamentos que se asociaron con más frecuencia a ADEs fueron los medicamentos antineoplásicos / inmunosupresores, antibióticos y esteroides. Las características de los pacientes que se asociaron con una mayor frecuencia a ADEs en el hospital (todas con  $p < 0.001$ ) fueron ingresos médicos (OR = 1,29), el diagnóstico: leucemia mieloide (OR = 18,63), síndrome nefrótico (OR = 15,75), neumonía (OR = 1,33); un mayor número de diagnósticos secundarios (OR = 1,27) y una mayor duración de la estancia hospitalaria (OR = 1,06).

Las hospitalizaciones con registros de ADE presentaron una mortalidad significativamente mayor (9,6% frente a 4,5%) y la duración más larga de la hospitalización (22,6 frente a 6,4 días). Se demostró que las ADEs están directamente asociadas con un aumento en la duración de la estancia hospitalaria de 8,18 días. Este estudio agrega algunas ideas interesantes relacionadas con

las clases de medicamentos que con mayor frecuencia producen ADEs y las características de los pacientes que pueden influir en la frecuencia de ADEs en los hospitales públicos portugueses, y también en la carga de lesiones que resultan de ellos.

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

**Sistema Nacional de Farmacovigilancia en Brasil y en Portugal: semejanzas, diferencias y desafíos** (*Sistema Nacional de Farmacovigilância no Brasil e em Portugal: semelhanças, diferenças e desafios*)

Pepe VLE, Novaes HMD

*Cadernos de Saúde Pública* 2020; 36 (7) e00043019

<https://doi.org/10.1590/0102-311x00043019> (en portugués)

Los Sistemas Nacionales de Farmacovigilancia (SINAF), cuando realizan la gestión del riesgo sanitario, los identifican, evalúan y tratan de minimizarlos, contribuyendo al uso adecuado de los medicamentos, la seguridad del paciente y una mejor calidad del cuidado.

El registro acelerado, cada vez más frecuente, dificulta la evaluación de la eficacia y seguridad de los productos nuevos, agregando dificultades para su regulación y para la protección de la salud.

El artículo analiza, mediante la aplicación de indicadores propuestos por la Organización Mundial de la Salud, los SINAF de Portugal y de Brasil. El SINAF brasileño se institucionalizó más tardíamente, genera menos señales de seguridad, posee una menor tasa de notificación de sospechas de efectos adversos relacionados con medicamentos (EAM) y demuestra dificultad en la producción y difusión de información a profesionales y población. Portugal se beneficia de ser un estado miembro de la Agencia Europea de Medicamentos.

Se sugiere, incluso, que las diferencias se relacionan con el contexto político-social que dificulta la implementación de las políticas públicas y compromete la efectividad del SINAF brasileño. Son desafíos para los SINAF: la sensibilización de los profesionales, la adopción de métodos complementarios a la notificación voluntaria, la farmacovigilancia de medicamentos biológicos y de base genética y la evaluación del impacto de sus acciones. El SINAF brasileño tiene como desafío complementario perfeccionar la captación y calidad de las notificaciones, incluyendo las de la industria, generar señales de seguridad en el contexto nacional y comunicar el riesgo, de forma adecuada, a los profesionales y a la población.

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