

# Boletín Fármacos: *Farmacovigilancia*

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



SALUD  
Y FÁRMACOS

**Volumen 25, número 4, noviembre 2022**



*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  
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](mailto:nhomedes@hotmail.com)). 632 Skylda Dr, El Paso Tx 79912. Teléfono: (202) 9999079 ISSN 2833-1281. DOI 10.5281/zenodo.7304241

## Índice

BF: Farmacovigilancia 2022; 25 (4)

---

<b>Novedades sobre Vacunas y Tratamientos Covid</b>	
Eventos adversos graves de especial interés tras recibir vacunas covid-19 de ARNm en ensayos aleatorios con adultos. Fraiman J, Erviti J, Jones M, Greenland S, Whelan P, Kaplan RM, Doshi P.	1
Incidencia del síndrome de Guillain-Barré tras recibir vacunas covid-19, según la base de datos de seguridad de las vacunas Kayla E. Hanson, Kristin Goddard, Ned Lewis, et al	1
Reacciones adversas a medicamentos utilizados para la COVID-19 en cinco países de América Latina T Orjuela-Rodríguez, R Rojas-Cortés, V Vergara et al.	2
Interacciones farmacológicas importantes de PAXLOVID, medicamento antiviral combinado para tratar la COVID-19 Worst Pills, Best Pills Newsletter agosto 2022	2

---

<b>Solicitudes y Retiros del Mercado</b>	
Proper Trade LLC/My Stellar Lifestyle retira voluntariamente del mercado nacional las cápsulas de Wonder Pill por la presencia no declarada de tadalafilo FDA, 28 de septiembre de 2022	5
Dapagliflozina: retirada del permiso de comercialización en Europa para tratar la diabetes tipo 1 Rev Prescrire 2022; 31 (238): 156	6

---

<b>Solicitudes y Cambios al Etiquetado/Ficha Técnica</b>	
La FDA advierte que los medicamentos de buprenorfina disueltos en la boca aumentan el riesgo de problemas dentales Michael Carome	7
ibrutinib (Imbruvica). Riesgo de arritmia o de insuficiencia cardíaca graves y mortales Health Canada, 29 de agosto de 2022	8
Metformina y niveles reducidos de vitamina B12: nuevas recomendaciones para controlar a los pacientes en riesgo Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, 20 de junio de 2022	10

---

<b>Reacciones Adversas</b>	
Medicamentos que causan diarrea Worst Pills, Best Pills Newsletter, marzo 2022	11
Parosmia asociada a medicamentos: Nuevas perspectivas de la base de datos de seguridad de la OMS. D. Merino, A.O. Gérard, S. Thümmeler, et al	13
Cálculos biliares inducidos por medicamentos (colelitiasis) Worst Pills, Best Pills Newsletter. Junio 2022	13
Disfunción sexual femenina inducida por fármacos Worst Pills, Best Pills Newsletter julio 2022	16
Medicamentos que con mayor frecuencia se asocian a la disfunción eréctil: evaluación de la base de datos nacional de farmacovigilancia de la FDA Elie Kaplan-Marans, Arshia Sandozi, Mariela Martinez, et al	18
Incontinencia urinaria inducida por fármacos Worst Pills, Best Pills Newsletter septiembre 2022	19
Olor corporal anormal causado por medicamentos Rev Prescrire 2022; 31 (239): 187-189	21

Gran estudio confirma que algunos antipsicóticos elevan el riesgo de cáncer de mama Worst Pills, Best Pills Newsletter julio 2022	24
Miocarditis: una de las caras de la cardiotoxicidad resultante del uso de medicamentos contra el cáncer Mônica Regina Hosannah Silva e Silva, Paula Rita Leite da Silva, João Marcos Bemfica Barbosa Ferreira	25
Inmunoestimulantes inhibidores de los puntos de control inmunitario: miastenia grave Rev Prescrire 2022; 31 (238): 159	25
Corticoesteroides intraarticulares: destrucción rápida de la articulación de la cadera Rev Prescrire 2022; 31 (239): 191	26
Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma): Un fármaco para la atrofia muscular espinal es vinculado a dos muertes por insuficiencia hepática Kelli Whitlock Burton	27
Terbinafina: lesiones graves en las mucosas y la piel Rev Prescrire 2022; 31 (237): 129	28
Efectos adversos asociados a inhibidores de la JAK en 126.815 informes de la base de datos de farmacovigilancia de la OMS Léa Hoisnard, Bénédicte Lebrun-Vignes, Sébastien Maury, et al	28

---

### Interacciones

La Agencia Europea advierte sobre los riesgos de combinar ibuprofeno y codeína: ¿cuál es el motivo? Francisco López-Muñoz, Jose Antonio Guerra Guirao	29
Interacciones medicamentosas importantes con los bloqueantes del receptor de angiotensina Worst Pills, Best Pills Newsletter, artículo marzo 2022	30
Interacciones farmacológicas importantes de la quinidina Worst Pills, Best Pills Newsletter, Junio 2022	32
Interacciones importantes de la pravastatina, hipocolesterolemizante Worst Pills, Best Pills Newsletter septiembre 2022	34
Interacciones entre hierbas y medicamentos oncológicos en VigiBase, la base global de datos de la OMS S. Pochet, A.S. Lechon, C. Lescrainier et al.	35
Análisis de las posibles interacciones de medicamentos en un Hospital de João Pessoa-PB Jéssyca Pinheiro da Costa, Gislayne Azevedo de Campos Alves, Érika da Cruz Guedes et al.	36

---

### Precauciones

Los AINE se asocian al riesgo de insuficiencia cardíaca en los diabéticos Richard Mark Kirkner	36
En pacientes los pacientes con cáncer, el paracetamol puede empeorar la respuesta a la inmunoterapia Chase Doyle	37
Paracetamol: cuidado con las lesiones hepáticas si hay consumo de alcohol o ayuno Rev Prescrire 2022; 31 (238): 161	38
Dinoprostona: muerte fetal y neonatal Rev Prescrire 2022; 31 (239): 189	39
La AEMPS informa sobre datos clínicos observados con el uso de rucaparib (▼Rubraca®) como tratamiento oncológico en tercera línea o posterior Agencia Española de Medicamentos y Producción Sanitaria, 29 de abril de 2022	39
Asociación entre el uso de macrólidos orales por pacientes ambulatorios con la pérdida de audición neurosensorial en niños, adolescentes y adultos jóvenes. Dabekaussen KFAA, Andriotti T, Ye J, et al.	40
Rivaroxabán + amiodarona: hemorragia digestiva Rev Prescrire 2022; 31 (237): 129	40

Cambios en las visitas a los servicios de urgencias por síndrome de hiperémesis por cannabis tras la legalización del cannabis recreativo y su posterior comercialización en Ontario, Canadá Myran DT, Roberts R, Pugliese M, Taljaard M, Tanuseputro P, Pacula RL.	41
Infusiones elaboradas con anís estrellado: Precaución en su uso María Vega	42

---

### Otros Temas de Farmacovigilancia

---

La FDA advierte a los consumidores que no utilicen productos comercializados para eliminar lunares y otras lesiones cutáneas frecuentes Worst Pills, Best Pills Newsletter septiembre 2022	44
Reacciones adversas mortales a medicamentos en niños: Un estudio descriptivo que utiliza la base de datos de farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud, 2010-2019 J-L. Montastruc	44
Reacciones adversas a los medicamentos en pediatría tras la formación del personal sanitario: Un estudio de cohorte observacional Claudia Balsamo, Chiara Del Bono, Gennaro Pagano, Valentina Valastro, Chiara Ghizzi, Francesca Lombardi	45
Incidencia y potencial para prevenir los ingresos hospitalarios por reacciones adversas a medicamentos en Francia: Un estudio observacional prospectivo ML Laroche, S Gautier, E Polard et al, IATROSTAT study group.	45
¿Las estatinas provocan dolores musculares? Un análisis independiente MaryAnne Demasi, 14 de septiembre de 2022	46
Caracterización y corroboración de las señales de seguridad identificadas a partir del Sistema de Notificación de Eventos Adversos de la FDA, 2008-19: estudio transversal M M Dhodapkar, X Shi, R Ramachandran, et al.	51
Algunos suplementos de "Dopamine Bean o Frijol Terciopelo" contienen altos niveles del fármaco para el Parkinson Kristina Fiore	51
Medicamentos retirados en otros países por problemas de seguridad: ¿Deben seguir estando en el mercado farmacéutico argentino? Héctor O. Buschiazzo, Cristian M. Dorati NasimIusef Venturini, et al.	52
Problemas con los medicamentos en la farmacoterapia oral de pacientes pediátricos hospitalizados en Río de Janeiro Santos LB, Carvalho-Caetano SC, Graça DD.	53
Evaluación de causalidad de las lesiones hepáticas inducidas por medicamentos a partir de un estudio transversal en Brasil: una llamada al uso de la RUCAM actualizada en la farmacia hospitalaria Lunardelli MM, Becker MW, Ortiz GX, Blatt CR.	54
Reacciones adversas medicamentosas cutáneas: enfoque en el servicio de urgencia S Gallo-Echeverri, LG Caicedo-Bello, A Zuluaga-Restrepo, MC Berrouet-Mejía	54
Francia: aumento del uso de alto riesgo de tramadol y consecuencias perjudiciales entre 2013 y 2018: Evidencia de la triangulación de datos de adictovigilancia Anne Roussin, Thomas Soeiro, Charlotte Fouque, Emilie Jouanjus, et al	55

---

## Novedades sobre Vacunas y Tratamientos Covid

### Eventos adversos graves de especial interés tras recibir vacunas covid-19 de ARNm en ensayos aleatorios con adultos.

(*Serious adverse events of special interest following mRNA COVID-19 vaccination in randomized trials in adults*).

Fraiman J, Erviti J, Jones M, Greenland S, Whelan P, Kaplan RM, Doshi P.  
*Vaccine*. 2022 Sep 22;40(40):5798-5805. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.08.036.

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022;25(4)*

**Tags:** covid, vacunas covid, ARNm, subreporte de eventos adversos, transparencia en ensayos clínicos

#### Resumen

**Introducción.** En 2020, antes de iniciar la distribución de vacunas covid-19, la Colaboración Brighton generó una lista prioritaria, respaldada por la Organización Mundial de la Salud, de posibles eventos adversos de las vacunas covid-19.

Adaptamos la lista de la Colaboración Brighton para evaluar los eventos adversos graves de especial interés que se observaron durante los ensayos con las vacunas covid-19 de ARNm.

**Métodos.** Análisis secundario de los eventos adversos graves que se notificaron durante los ensayos clínicos aleatorios de fase III, controlados con placebo, de las vacunas de ARNm covid-19 de Pfizer y Moderna en adultos (NCT04368728 y NCT04470427), centrando el análisis en los eventos adversos de especial interés identificados por la Colaboración Brighton.

**Resultados.** Las vacunas covid-19 de ARNm de Pfizer y Moderna se asociaron con un exceso de riesgo de eventos adversos graves de especial interés de 10,1 y 15,1 por cada 10.000 vacunados por encima de los valores de referencia en los grupos placebo que fueron de 17,6 y 42,2 (IC del 95 %: -0,4 a 20,6 y -3,6 a 33,8), respectivamente. Al combinar ambas

vacunas, las vacunas de ARNm se asociaron con un exceso de riesgo de acontecimientos adversos graves de especial interés de 12,5 por cada 10.000 vacunados (IC del 95 %: 2,1 a 22,9); cociente de riesgos 1,43 (IC del 95 %: 1,07 a 1,92).

El ensayo de Pfizer mostró un riesgo un 36% mayor de eventos adversos graves en el grupo que recibió la vacuna; diferencia de riesgo de 18,0 por cada 10.000 vacunados (IC del 95%: 1,2 a 34,9); cociente de riesgos 1,36 (IC del 95%: 1,02 a 1,83). El ensayo Moderna mostró un riesgo 6% mayor de acontecimientos adversos graves en el grupo que recibió la vacuna: diferencia de riesgo 7,1 por 10.000 (IC del 95 %: -23,2 a 37,4); cociente de riesgos 1,06 (IC del 95 %: 0,84 a 1,33). En conjunto, hubo un 16% más de riesgo de acontecimientos adversos graves entre los receptores de las vacunas de ARNm: diferencia de riesgo 13,2 (IC del 95 %: -3,2 a 29,6); cociente de riesgos 1,16 (IC del 95 %: 0,97 a 1,39).

**Discusión.** El exceso de riesgo de eventos adversos graves que se documentó en nuestro estudio indica la necesidad de hacer análisis formales de daños y beneficios, especialmente los que estratifican según el riesgo de padecer un caso grave por covid-19. Para hacer estos análisis se requiere acceder a los datos de los participantes.

[Artículo de libre acceso en inglés](#)

### Incidencia del síndrome de Guillain-Barré tras recibir vacunas covid-19, según la base de datos de seguridad de las vacunas

(*Incidence of Guillain-Barré syndrome after covid-19 vaccination in the vaccine safety datalink*)

Kayla E. Hanson, Kristin Goddard, Ned Lewis, et al

*JAMA Netw Open*. 2022;5(4):e228879. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.8879

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022;25(4)*

**Tags:** SGB, vacunas covid, vacuna covid de Janssen, vacunas ARNm, ARNm, eventos adversos a vacunas

#### Puntos clave

**Pregunta** ¿Se asocian las vacunas covid-19 con el síndrome de Guillain-Barré (SGB)?

**Resultados.** Este estudio de cohortes utiliza los datos de vigilancia *Vaccine Safety Datalink*, que incluyó 15,1 millones de dosis de vacunas covid-19. Según sus resultados, la tasa de incidencia no ajustada de SGB confirmado durante los primeros 21 días después de recibir la vacuna Ad.26.COV2.S (Janssen) fue de 32,4 por 100.000 personas-año, que es significativamente más alta que la tasa de habitual de SGB (por tasa habitual se entiende la tasa de casos de SGB que ocurren en condiciones normales). La tasa de incidencia no ajustada de SGB confirmado entre 1 y 21 días después de haber recibido las vacunas covid de ARNm fue de 1,3 por 100.000 persona-año, igual que la tasa habitual.

**Significado.** Estos resultados sugieren que hay un mayor riesgo de SGB después de recibir la vacuna Ad.26.COV2.S.

#### Resumen

**Importancia.** La vigilancia posterior a la autorización de las vacunas en una población amplia puede detectar eventos adversos raros no identificados en los ensayos clínicos, como el síndrome de Guillain-Barré (SGB), que tiene una tasa de incidencia en condiciones habituales de 1 a 2 casos por 100.000 personas-año.

**Objetivo.** Describir los casos y la incidencia de SGB tras recibir la vacuna covid-19 y evaluar el riesgo de SGB tras recibir las vacunas con Ad.26.COV2.S (Janssen) y las de ARNm.

**Diseño, entorno y participantes.** Este estudio de cohorte utilizó los datos de vigilancia *Vaccine Safety Datalink* de ocho planes integrados de servicios de salud de EE UU. Hubo 10 158 003 participantes de 12 años o más. El análisis de los datos se realizó entre noviembre de 2021 y febrero de 2022.

**Exposiciones:** Ad.26.COV2.S, BNT162b2 (Pfizer-BioNTech), o la vacuna covid-19 ARNm-1273 (Moderna), incluyendo las dosis

1 y 2 de la vacunas de ARNm, entre el 13 de diciembre de 2020 y el 13 de noviembre de 2021.

**Resultados y medidas principales:** inicio de síntomas de SGB entre 1 y 84 días después de recibir la vacuna, confirmado a través de la revisión de las historias clínicas y la adjudicación de los casos. Características descriptivas de los casos confirmados, tasas de incidencia de SGB durante intervalos temporales de riesgo tras haber recibido cada tipo de vacuna en comparación con la tasa habitual, cociente de tasas (RR) comparando la incidencia de SGB en los días 1 a 21 con la incidencia durante los días 22 a 42 posteriores a la vacunación, y RR comparando directamente el riesgo de SGB después de la vacuna Ad.26.COV2.S con haber recibido las vacunas de ARNm, utilizando la regresión de Poisson ajustada por edad, sexo, raza y etnia, lugar y día calendario.

**Resultados:** Entre el 13 de diciembre de 2020 y el 13 de noviembre de 2021, se administraron 15 120 073 dosis de vacunas covid-19 a 7.894.989 individuos (edad media [SE], 46,5 [0,02] años; 8.138.318 dosis [53. 8%] se administraron a mujeres; 3.671.199 dosis [24,3%] a personas hispanas o latinas, 2. 215.064 dosis [14,7%] a personas asiáticas, 6.266.424 dosis [41,4%] a personas blancas), incluyendo 483.053 dosis Ad.26

.COV2.S, 8. 806.595 dosis de BNT162b2 y 5 830 425 dosis de ARNm-1273.

Se confirmaron 11 casos de SGB después de haber recibido la vacuna Ad.26.COV2.S. La tasa de incidencia no ajustada de SGB por cada 100.000 personas-año en el periodo de 1 a 21 días después de recibir la vacuna Ad.26.COV2.S fue de 32,4 (IC del 95%, 14,8-61,5), significativamente mayor que la tasa habitual, y el RR ajustado para el periodo de 1 a 21 días comparado con el de los días 22 a 42 después de Ad.26.COV2.S fue de 6,03 (IC del 95%, 0,79-147,79).

Se confirmaron 36 casos de SGB tras las vacunas de ARNm. La tasa de incidencia no ajustada por 100.000 personas-año en el periodo de 1 a 21 días después de haber recibido la vacuna de ARNm fue de 1,3 (IC del 95%, 0,7-2,4) y el RR ajustado en el periodo de los días 1 a 21 comparado con los días 22 a 42 días después de las vacunas de ARNm fue de 0,56 (IC del 95%, 0,21-1,48). En una comparación directa de Ad.26.COV2.S frente a las vacunas de ARNm, el RR ajustado fue de 20,56 (IC del 95%, 6,94-64,66).

**Conclusiones y relevancia** En este estudio de cohorte de vacunas covid-19, la incidencia de SGB fue elevada tras recibir la vacuna Ad.26.COV2.S. La vigilancia continua.

### Reacciones adversas a medicamentos utilizados para la COVID-19 en cinco países de América Latina

T Orjuela-Rodríguez, R Rojas-Cortés, V Vergara et al.

*Rev Panam Salud Publica.* 2022 Sep 30;46:e178.

<https://doi.org/10.26633/RPSP.2022.178>

**Objetivo.** Caracterizar y describir las notificaciones de sospechas de reacciones adversas de un grupo de medicamentos que se utilizaron en Colombia, Costa Rica, Cuba, Chile, El Salvador, México y Perú para tratar o prevenir la enfermedad por el coronavirus (COVID-19, por su sigla en inglés) entre el 1 de marzo y el 31 de agosto del 2020.

**Métodos.** Se elaboró una lista de los 13 medicamentos utilizados para tratar o prevenir la COVID-19, según fuentes oficiales y no oficiales. Desde las bases de datos de los programas nacionales de farmacovigilancia de los países participantes, se recopiló las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a estos medicamentos recibidas en el período comprendido entre el 1 de marzo y 31 de agosto de año 2020.

**Resultados.** Se recibieron 3.490 notificaciones de sospechas de reacciones adversas desde los programas de farmacovigilancia de

Perú (n = 3 037), Cuba (n = 270), Colombia (n = 108), Chile (n = 72) y El Salvador (n = 3). Los medicamentos con mayor número de notificaciones de reacciones adversas fueron la azitromicina, la ivermectina y la hidroxiquina. La diarrea fue el evento más frecuente (15,0%). Del total de las sospechas de reacciones adversas, 11,9% fueron notificadas como graves. La más frecuente fue la prolongación del intervalo QT posterior al uso de hidroxiquina. De estas sospechas de reacciones adversas graves, 54,5% ocurrieron en personas mayores de 65 años.

**Conclusión.** Si bien no es posible establecer una relación causal a partir de la evaluación de informes espontáneos, el presente estudio confirma la presencia de reacciones adversas, algunas graves, con medicamentos que se utilizaron para tratar o prevenir la COVID-19.

### Interacciones farmacológicas importantes de PAXLOVID, medicamento antiviral combinado para tratar la COVID-19

(*Important drug interactions for the combination antiviral Covid-19 drug Paxlovid*)

*Worst Pills, Best Pills Newsletter* agosto 2022

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022;25(4)*

**Tags:** interacciones farmacológicas, Paxlovid, nirmatrelvir y ritonavir, fármacos contraindicados: alifosina, amiodarona, clozapina, colchicina, dihidroergotamina, dronedarone, ergotamina, flecaínide, lovastatina, lurasidone, meperidina, metilergonovina, midazolam (oral), pimozone, propafenone, quinidina, ranolazina, sildenafil (sólo productos utilizados para la hipertensión arterial

pulmonar), simvastatina, triazolam, apalutamida, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina.

Los pacientes que tomen el antiviral combinado Paxlovid (nirmatrelvir y ritonavir), deben saber que tiene interacciones

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

En diciembre de 2021, la FDA emitió una autorización para uso en emergencia para el Paxlovid, para tratar la Covid-19 de leve a moderada en adultos y niños (de 12 años o más y con un peso mínimo de 88 libras) que den positivo en las pruebas del virus de la Covid-19 y tengan un alto riesgo de progresión a Covid-19 grave, incluyendo la hospitalización y la muerte [1]. El medicamento está disponible sólo con receta médica y se debe

iniciar dentro de los primeros cinco días a partir de la aparición de los síntomas de Covid-19.

Paxlovid consta de dos principios activos que se dispensan en comprimidos separados [2]. El primero es el nirmatrelvir, que impide que el virus Covid-19 haga copias de sí mismo después de infectar las células de una persona. El segundo es el ritonavir, un fármaco que fue aprobado originalmente por la FDA en 1996 para -en combinación con otros medicamentos- tratar la infección por VIH [3].

**Cuadro 1: Fármacos contraindicados en pacientes que toman Paxlovid**

Nombre genérico	Marca(s)	Categoría terapéutica
<b>El uso concomitante de Paxlovid con los siguientes medicamentos puede causar niveles peligrosamente altos del medicamento con el que interactúa</b>		
alfuzosina*	Uroxatral	Alfabloqueante para el agrandamiento benigno de la próstata
amiodarona*	Pacerone	Fármaco para los trastornos del ritmo cardíaco
clozapina*	Clozaril, Versacloz	Antipsicótico
colchicina	Colcrys, Gloperba, Mitigare	Medicamento para la gota
dihidroergotamina	D.H.E. 45, Migranal, Trudhesa	Medicamento para la migraña
dronedarona**	Multaq	Medicamento para los trastornos del ritmo cardíaco
ergotamina	Cafergot,† Ergomar, Migergot,† Wigraine†	Medicamento para las migrañas
flecainida	Sólo en genérico	Medicamento para los trastornos del ritmo cardíaco
lovastatina	Altoprev	Estatinas para reducir el colesterol
lurasidona	Latuda	Antipsicótico
mepredina*	Demerol	Analgésico opiáceo
metilergonovina	Methergine	Medicamento para la hemorragia uterina
midazolam (oral)	Sólo en genérico	Sedante benzodiazepínico
pimozida	Sólo en genérico	Medicamento para el síndrome de Tourette
propafenona	Rythmol SR	Fármaco para el trastorno del ritmo cardíaco
quinidina*	Nuedexta†	Medicamento para el trastorno del ritmo cardíaco/malaria/afectación pseudobulbar
ranolazina	Ranexa, Aspruzyo Sprinkle	Medicamento para la angina de pecho
sildenafil (sólo productos utilizados para la hipertensión arterial pulmonar)	Revatio	Fármaco para la hipertensión pulmonar
simvastatina	Flolipid, Vytorin,† Zocor	Estatina para reducir el colesterol
triazolam**	Halcion	Sedante benzodiazepínico
<b>El uso concomitante de Paxlovid con los siguientes medicamentos puede causar una reducción de los niveles de Paxlovid</b>		
apalutamida	Erleada	Medicamento para el cáncer de próstata
carbamazepina	Carbatrol, Epitol, Equetro, Tegretol, Teril	Medicamento anticonvulsivo
Fenobarbital*	Luminal, Solfoton	Medicamento anticonvulsivo
fenitoína	Dilantin, Phenytek	Medicamento anticonvulsivo
rifampicina	Rifadin, Rimactane	Antibiótico

\*Designado como de "Uso limitado" por Worst Pills, Best Pills News

\*\*Designado como "No usar" por Worst Pills, Best Pills News

†Los productos combinados de marca que contienen uno o más ingredientes activos adicionales no se listaron

En particular, el ritonavir no tiene ninguna actividad antiviral contra el virus Covid-19, sino que ralentiza la descomposición del nirmatrelvir por parte de las enzimas hepáticas y, por tanto,

ayuda a que el nirmatrelvir permanezca en el organismo durante más tiempo en concentraciones más elevadas [4].

Paxlovid se administra en forma de tres comprimidos (dos de nirmatrelvir y uno de ritonavir envasados juntos) que se deben tomar dos veces al día durante cinco días [5].

### Fármacos contraindicados por su interacción con Paxlovid

La FDA publicó una lista para establecer la elegibilidad de los pacientes para recibir tratamiento con Paxlovid [6].

Esta lista identificó 25 fármacos que se comercializan en EE UU y que están contraindicados en pacientes que toman Paxlovid, lo que significa que dichos medicamentos nunca se deben utilizar de forma concomitante (al mismo tiempo) que el Paxlovid (ver el cuadro 1, más abajo). La lista incluye ciertos medicamentos para la gota, los trastornos del ritmo cardíaco, el colesterol alto, las infecciones, las migrañas, las enfermedades de la próstata, la

psicosis y las convulsiones.

Paxlovid inhibe las enzimas hepáticas que descomponen algunos de estos fármacos [7], por lo que el uso concomitante de Paxlovid con estos fármacos puede aumentar las concentraciones en sangre de los mismos hasta alcanzar niveles tóxicos, lo que puede provocar efectos adversos graves o potencialmente mortales. Para evitar dicha toxicidad, el fármaco que interactúa se debe suspender antes de iniciar el tratamiento con Paxlovid y no se debe reiniciar hasta que el efecto del antiviral sobre las enzimas hepáticas haya disminuido [8]. Por ejemplo, los pacientes que estén tomando lovastatina (Altoprev) o simvastatina (Flolipid, Vytorin, Zocor) deben suspender el fármaco reductor del colesterol 12 horas antes de recibir la primera dosis de Paxlovid y esperar hasta cinco días después de finalizar el tratamiento con Paxlovid para reiniciar la estatina.

**Cuadro 2: Ejemplos de otros medicamentos que interactúan con Paxlovid**

Nombre genérico	Marca(s)	Categoría terapéutica
amlodipino*	Azor, † Caduet, † Exforge, † Exforge Hct, † Katerzia, Lotrel, † Norliqva, Norvasc, Prestalia, † Tribenzor †	Bloqueador de los canales de calcio, medicamento para la hipertensión
bupropión**	Aplenzin, Contrave, † Forfivo XL, Wellbutrin	Antidepresivo, medicamento para perder peso
ceritinib	Zykadia	Medicamento contra el cáncer
claritromicina*	Sólo en genérico	Antibiótico
ciclosporina	Gengraf, Neoral, Sandimmune	Inmunosupresor/medicamento para el trasplante de órganos
dabigatrán**	Pradaxa	Anticoagulante
dexametasona	Hemady	Glucocorticoide
digoxina	Lanoxin	Medicamento para enfermedades del corazón
diltiazem*	Cardizem, Cartia XT, Taztia XT, Tiazac	Bloqueador de los canales de calcio, fármaco para la hipertensión
eritromicina	E.E.S., E.E.S. 400, Eryc, Eryped, Ery-Tab, Erythrocin	Antibiótico
felodipino	Sólo en genérico	Bloqueador de los canales de calcio, fármaco para la hipertensión
fentanilo*	Actiq, Fentora, Lazanda, Subsys	Analgésico opiáceo
ibrutinib	Imbruvica	Medicamento contra el cáncer
itraconazol***	Sporanox, Tolsura	Medicamento antifúngico
ketoconazol (oral)**	Sólo en genérico	Medicamento antifúngico
metadona*	Methadose	Opiáceo para el dolor, trastorno por uso de opiáceos
metilprednisolona	Depo-Medrol, Medrol, Solu-Medrol	Glucocorticoide
nicardipina*	Sólo en genérico	Bloqueador de los canales de calcio, medicamento para la hipertensión
prednisona	Rayos	Glucocorticoide
quetiapina*	Seroquel	Antipsicótico
rifabutina	Mycobutin, Talicia †	Antibiótico
rivaroxaban**	Xarelto	Anticoagulante
sirolimus	Fyarro, Rapamune	Inmunosupresor/medicamento para el trasplante de órganos
tacrolimus	Astagraf XL, Envarsus XR, Prograf	Inmunosupresor/medicamento para el trasplante de órganos
trazodona**	Sólo en genérico	Antidepresivo
vincristina	Sólo en genérico	Medicamento contra el cáncer
voriconazol	Vfend	Medicamento antifúngico
warfarina	Jantoven	Anticoagulante

\*Designado como de "Uso limitado" por Worst Pills, Best Pills News

\*\*Designado como "No usar" por Worst Pills, Best Pills News

\*\*\*Designado como "No usar excepto en caso de infección fúngica grave" por Worst Pills, Best Pills News

† Los productos combinados de marca que contienen uno o más ingredientes activos adicionales no se listaron

Otros fármacos pueden acelerar la descomposición de Paxlovid por las enzimas hepáticas [9], por lo que su uso concomitante con Paxlovid puede provocar una reducción de los niveles sanguíneos del antiviral, lo que puede ocasionar el fracaso del tratamiento para el covid-19 y promover el desarrollo de variantes del virus covid-19 resistentes a Paxlovid. El uso de la Hierba de San Juan también está contraindicado en pacientes que toman Paxlovid, por la misma razón [10]. Es importante destacar que Paxlovid no se puede iniciar inmediatamente después de la interrupción de cualquiera de estos fármacos que aceleran su descomposición (o de la hierba de San Juan), porque se necesita tiempo para que desaparezca su efecto sobre las enzimas hepáticas [11].

### Otros medicamentos que interactúan

La lista de comprobación de elegibilidad de la FDA para los pacientes que están siendo considerados para recibir tratamiento con Paxlovid identifica otros 56 fármacos que tienen interacciones potencialmente peligrosas con Paxlovid (ver una lista de ejemplos en el Cuadro 2, a continuación; la lista completa está disponible en <https://www.fda.gov/media/158165/download>) [12]. La lista incluye ciertos antibióticos, anticoagulantes (diluyentes de la sangre), antidepresivos, antifúngicos, bloqueadores de los canales de calcio para el tratamiento de la hipertensión, medicamentos contra el cáncer, glucocorticoides (también llamados corticosteroides) administrados por vía oral o inyectados, inmunosupresores utilizados en pacientes con trasplantes de órganos y opioides.

En referencia a estos fármacos, la FDA aconseja que se evite el uso concomitante de Paxlovid con el fármaco con el que interactúa, y se utilizan concomitantemente hay que ajustar la dosis o hacer un control especial del fármaco con el que interactúa [13].

Las pacientes que utilicen un anticonceptivo hormonal con etinilestradiol (Afirmelle, Bekyree, Cyclessa, Gildagia, Kurvelo, Nortrel y muchos otros) que necesiten tratamiento con Paxlovid, deben utilizar un método anticonceptivo no hormonal adicional durante los cinco días de tratamiento con Paxlovid y hasta un ciclo menstrual después de suspender el antiviral [14].

### Lo que puede hacer

Si necesita tratamiento con Paxlovid, revise todos sus otros medicamentos con su médico para evaluar si existen interacciones farmacológicas potencialmente importantes. Si está

tomando un medicamento que interactúa con Paxlovid, es posible que deba suspender o ajustar la dosis del medicamento que interactúa, someterse a un control más frecuente de los niveles sanguíneos del medicamento que interactúa o su médico puede aconsejarle que tome un medicamento diferente al Paxlovid para tratar su infección por covid-19. Tenga en cuenta que otros medicamentos no mencionados en este artículo también pueden tener interacciones peligrosas con Paxlovid.

### Referencias

1. Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) update: FDA authorizes first oral antiviral for treatment of COVID-19. December 22, 2021. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-first-oral-antiviral-treatment-covid-19>. Accessed May 31, 2022.
2. *Ibid.*
3. Abbvie, Inc. Label: ritonavir (NORVIR). October 2020. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/020659s072.022417s024.209512s0071bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/020659s072.022417s024.209512s0071bl.pdf). Accessed May 31, 2022.
4. Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) update: FDA authorizes first oral antiviral for treatment of COVID-19. December 22, 2021. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-first-oral-antiviral-treatment-covid-19>. Accessed May 31, 2022.
5. *Ibid.*
6. Food and Drug Administration. PAXLOVID patient eligibility screening checklist tool for prescribers. May 4, 2022. <https://www.fda.gov/media/158165/download>. Accessed May 31, 2022.
7. Pfizer. Fact sheet for healthcare providers: Emergency use authorization for Paxlovid. April 14, 2022. <https://www.fda.gov/media/155050/download>. Accessed May 31, 2022.
8. Food and Drug Administration. PAXLOVID patient eligibility screening checklist tool for prescribers. May 4, 2022. <https://www.fda.gov/media/158165/download>. Accessed May 31, 2022.
9. Pfizer. Fact sheet for healthcare providers: Emergency use authorization for Paxlovid. April 14, 2022. <https://www.fda.gov/media/155050/download>. Accessed May 31, 2022.
10. *Ibid.*
11. *Ibid.*
12. *Ibid.*
13. *Ibid.*
14. *Ibid.*

## Solicitudes y Retiros del Mercado

**Proper Trade LLC/My Stellar Lifestyle retira voluntariamente del mercado nacional las cápsulas de Wonder Pill por la presencia no declarada de tadalafilo** (*Proper trade LLC/My Stellar Lifestyle issues voluntary nationwide recall of Wonder Pill capsules due to the presence of undeclared tadalafil*)

FDA, 28 de septiembre de 2022

<https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts/proper-trade-llcmy-stellar-lifestyle-issues-voluntary-nationwide-recall-wonder-pill-capsules-due>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022;25(4)*

**Tags:** tadalafilo, contaminación suplementos dietéticos, adulteraciones, eventos adversos a suplementos dietéticos

### Anuncio de la empresa

Proper Trade LLC/My Stellar Lifestyle retira voluntariamente del mercado el lote 20210912 de Wonder Pill y el lote 31853-501, cuya fecha de caducidad es septiembre de 2024, envasados en blísteres de 10 unidades incluidos en una caja de cartón y en

frascos de 60 unidades para vender al consumidor. Proper Trade LLC/My Stellar Lifestyle recibió un anuncio de Amazon de que los análisis de laboratorio habían detectado que el producto estaba contaminado con tadalafilo, un ingrediente de los productos aprobados por la FDA para tratar la disfunción eréctil masculina, los de la familia conocida como inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE-5). La presencia de tadalafilo en las cápsulas Wonder Pill las convierte en un medicamento no aprobado cuya seguridad y eficacia no se ha establecido y, por lo tanto, está sujeto a retirada.

Los consumidores con problemas médicos subyacentes que tomen Wonder Pill con tadalafilo no declarado pueden exponerse a riesgos graves para la salud. Por ejemplo, los inhibidores de la PDE-5 pueden interactuar con los nitratos que se encuentran en algunos medicamentos de venta con receta (como la nitroglicerina), reduciendo la presión arterial a niveles peligrosos que pueden poner en peligro la vida. Los consumidores con diabetes, hipertensión o enfermedades cardíacas suelen tomar nitratos. Hasta la fecha, Proper Trade LLC/ My Stellar Lifestyle no ha recibido ninguna notificación de eventos adversos relacionados con esta retirada.

El producto se comercializa como suplemento dietético para mejorar la función sexual masculina y se envasa en blísteres de

10 unidades que se incluyen en una caja de cartón, ASIN B0B6CWC9NK, y también en una botella de 60 unidades. Los lotes afectados incluyen los números de lote 20210912 y 31853-501, con fecha de caducidad de septiembre de 2024. El producto se puede identificar por las etiquetas que aparecen en las imágenes del enlace que aparece en el encabezado. En EE UU, el producto se distribuyó por Internet y fue suministrado por Amazon en [www.amazon.com](http://www.amazon.com) y Walmart en [www.walmart.com](http://www.walmart.com).

El 17 de diciembre de 2020, la FDA emitió un comunicado de prensa en el que advertía a los consumidores que debían evitar ciertos productos disponibles a través de Amazon, eBay y otros minoristas por la presencia no revelada de ingredientes de medicamentos que podrían ser peligrosos. También alentó a los vendedores en línea a garantizar que esos productos no se vendan en sus plataformas.

Proper Trade LLC/ My Stellar Lifestyle está notificando a sus clientes mediante este comunicado de prensa y está enviando mensajes de Amazon y Walmart a sus clientes y está organizando la devolución de todos los productos retirados. Los consumidores que tengan las cápsulas de Wonder Pill que están siendo retiradas del mercado deben dejar de usar el producto.

### **Dapagliflozina: retirada del permiso de comercialización en Europa para tratar la diabetes tipo 1**

*Rev Prescrire* 2022; 31 (238): 156

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2022;25(4)

**Tags: Foxriga, inhibidor del cotransportador renal 2 de sodio, cetoacidosis diabética**

La *dapagliflozina* (Forxiga) es un inhibidor del cotransportador renal 2 de sodio que actúa, en particular, disminuyendo la glucosa [1,2].

En 2019, se autorizó la *dapagliflozina* en comprimidos de 5 mg para tratar a pacientes adultos con diabetes tipo 1 en la UE [3]. A finales de 2021, a pedido de AstraZeneca, la empresa que comercializa este medicamento, la Comisión Europea retiró la autorización a la *dapagliflozina* para esta indicación. En el documento de la Comisión Europea no se especifican claramente las razones de la retirada. Sin embargo, la carta que la EMA aprobó para enviar a los profesionales de la salud menciona que la cetoacidosis diabética ocurrió en al menos un 1% de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos que evaluaron a la *dapagliflozina* para la diabetes tipo 1. En pacientes con diabetes tipo 2, el resumen de las características del producto (RCP) de Forxiga dice que la frecuencia de este efecto adverso es de menos de 1 caso por cada 1000 pacientes tratados [1,4]. Cuando *Prescrire* indagó sobre las razones para la retirada, la empresa explicó que la EMA había solicitado que se hiciera un seguimiento riguroso de la cetoacidosis en pacientes con diabetes tipo 1 y que se agregara el triángulo negro invertido al RCP y al

prospecto. La empresa prefirió retirar la indicación en lugar de agregar este símbolo, ya que podría haber tenido un impacto negativo en su producto y todas sus demás indicaciones [5].

Esta retirada de la autorización es bien recibida porque el balance riesgo-beneficio de la *dapagliflozina* es desfavorable para tratar este problema. No se ha demostrado que la *dapagliflozina* sea eficaz para reducir las complicaciones clínicas de la diabetes tipo 1 y, además de la cetoacidosis diabética, conlleva un riesgo de otros efectos adversos, a veces graves, incluyendo la fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier), insuficiencia renal, etc. [2-4].

A comienzos de 2022, la *dapagliflozina* sigue autorizada en la UE para el uso en otros problemas clínicos [1].

#### **Referencias**

1. European Commission “SPC-Forxiga” 15 November 2021: 35 pages.
2. “Gliflozines (anti-SGLT2)” Interactions Médicamenteuses *Prescrire* 2022.
3. “Dapagliflozin - Forxiga°. Type 1 diabètes: serious risks with no demonstrated clinical efficacy” *Prescrire Int* 2020; 29 (220): 262-263.
4. EMA “Forxiga (dapagliflozin) 5mg should no longer be used for the treatment of Type 1 Diabetes Mellitus” November 2021: 3 pages.
5. AstraZeneca “Letter to *Prescrire*” 24 January 2022: 2 pages.

## Solicitudes y Cambios al Etiquetado/Ficha Técnica

### La FDA advierte que los medicamentos de buprenorfina disueltos en la boca aumentan el riesgo de problemas dentales

(FDA warns that buprenorphine medications dissolved in mouth increase risk of dental problems)

Michael Carome

Health Letter, June 2022

<https://www.citizen.org/article/fda-warns-that-buprenorphine-medications-dissolved-in-mouth-increase-risk-of-dental-problems/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022;25(4)*

**Tags:** buprenorfina, caries dental, salud dental, infecciones orales, pérdida de dientes, opioides, abuso de opioides, opiáceos, Zubsolv, Butrans, Sublocade, Belbuca

El 12 de enero de 2022, la FDA advirtió que se han notificado problemas dentales en pacientes que utilizan comprimidos y láminas que contienen buprenorfina y que se usan disolviéndolos en la boca [1]. Estos problemas han incluido caries, cavidades, infecciones orales y pérdida de dientes.

La FDA señaló que estos problemas dentales pueden ser graves y se han producido en personas sin antecedentes de problemas dentales. Es importante destacar que los beneficios de los productos que contienen buprenorfina y que se usan disolviéndolos en la boca -sobre todo cuando se consumen para tratar el trastorno por consumo de opiáceos, una afección potencialmente mortal- siguen siendo mayores que sus riesgos.

#### Acerca de la buprenorfina

La buprenorfina, un agonista parcial de los opioides, está disponible como producto con un solo principio activo en múltiples formas farmacéuticas, incluidas dos que se usan disolviéndolas en la boca:

- Comprimidos colocados bajo la lengua para el tratamiento del trastorno por consumo de opiáceos (comercializados en múltiples versiones genéricas) [2].
- Láminas que se colocan dentro de la mejilla para tratar el dolor (comercializadas con la marca Belbuca y en una versión genérica) [3, 4].

La buprenorfina también está disponible en dos formas farmacéuticas de productos combinados que contienen el antagonista opiáceo naloxona, y se usan para tratar el trastorno por consumo de opiáceos y se deben tomar disolviéndolas en la boca:

- Comprimidos administrados bajo la lengua (comercializados bajo la marca Zubsolv y en múltiples versiones genéricas) [5].
- Parches colocados bajo la lengua o dentro de la mejilla (comercializados bajo la marca Suboxone y en múltiples versiones genéricas) [6].

También hay versiones de buprenorfina en parches transdérmicos que se aplican a la piel para el tratamiento del dolor (comercializados bajo la marca Butrans y en múltiples genéricos) [7]. Por último, hay una forma inyectable de buprenorfina de acción prolongada para el tratamiento del trastorno por consumo de opiáceos de moderado a grave en pacientes que han iniciado el tratamiento con otro producto que contiene buprenorfina (comercializado bajo la marca Sublocade) [8].

#### La alerta de la FDA

La alerta de la FDA se basó en una revisión de los informes de eventos adversos presentados a la agencia o informados en la literatura médica hasta diciembre de 2018 [1]. La revisión de la FDA identificó 305 casos de eventos adversos dentales asociados con el uso de medicamentos de buprenorfina disueltos en la boca, y 131 de estos eventos adversos fueron clasificados como graves.

La agencia señaló que, aunque los pacientes con trastorno por consumo de opiáceos son más propensos a tener una mala salud dental, 26 de los 305 casos eran por efectos adversos dentales graves en pacientes sin problemas dentales previos. Además, aunque la mayoría de los informes de acontecimientos adversos se referían a pacientes que utilizaban buprenorfina para el trastorno por consumo de opiáceos, hubo 28 pacientes que experimentaron problemas dentales graves mientras utilizaban productos de buprenorfina aprobados únicamente para el tratamiento del dolor (por ejemplo, Belbuca) o que habían informado que tomaban buprenorfina para el dolor.

La edad media de los pacientes de los 305 casos revisados por la FDA era de 42 años (rango de 18 a 71 años). En algunos casos, los problemas dentales se produjeron tan pronto como dos semanas después de iniciar el tratamiento con buprenorfina, y la mediana del tiempo transcurrido hasta el diagnóstico fue de unos dos años después de iniciar la terapia.

Muchos de los casos notificados a la FDA incluían una combinación de caries, pérdida de dientes y fracturas de muchos dientes. Muchos informes fueron presentados por profesionales de la salud que documentaron una amplia afectación dental, incluyendo, por ejemplo, "todos los dientes superiores", "todos los inferiores", "todos", "la mayoría" o "múltiples" dientes o "caries rampante". Algunos casos mencionaban la afectación de 11 o más dientes, y 11 casos señalaban que todos los dientes estaban afectados. De los 305 casos, 151 informaron un tratamiento para los eventos adversos dentales, y 71 casos requirieron la extracción o la retirada del diente. Otros tratamientos incluyeron endodoncia, cirugía dental y procedimientos de restauración dental que incluían coronas e implantes.

Cabe destacar que la FDA no identificó preocupaciones sobre los efectos adversos dentales u otras formas en los productos de buprenorfina que se administran por inyección o parche cutáneo. Esto sugiere que la exposición directa de los dientes a la buprenorfina los hace susceptibles de sufrir caries y daños.

Para hacer frente a este riesgo por el consumo de buprenorfina recientemente identificado, la FDA exige que se añada una nueva advertencia al etiquetado del producto, incluyendo a las guías de medicación para el paciente, en todos los medicamentos que contengan buprenorfina disuelta en la boca. El nuevo etiquetado

incluirla estrategias para mantener o mejorar la salud bucodental durante el uso de estos fármacos, incluyendo recomendaciones para que los prescriptores remitan a los pacientes a servicios de atención dental y les animen a someterse a revisiones dentales periódicas durante el tratamiento con buprenorfina.

### Lo que puede hacer

Si actualmente está tomando un producto de buprenorfina que se disuelve en la boca, siga tomándolo tal y como se le ha recetado, especialmente si lo utiliza para tratar el trastorno por uso de opiáceos. Los beneficios de tomar este tipo de productos de buprenorfina para el tratamiento del trastorno por uso de opiáceos superan los riesgos de este fármaco, incluyendo el riesgo de efectos adversos dentales. No deje de tomar los productos de buprenorfina que se disuelven en la boca sin hablar antes con su médico, ya que la interrupción repentina de este fármaco puede provocar síntomas graves de abstinencia o una recaída en el consumo de opiáceos, lo que podría provocar una sobredosis y la muerte.

Antes de utilizar un medicamento con buprenorfina que se deba disolver en la boca, informe a su profesional de la salud si tiene historia de problemas dentales, incluyendo caries. Debe programar una visita al dentista poco después de empezar a tomar este medicamento y chequeos dentales periódicos mientras lo esté tomando. Si experimenta cualquier problema con sus dientes o encías debe ponerse en contacto con su médico y su dentista inmediatamente.

Cuando utilice el medicamento de buprenorfina disuelto en la boca, después de que la dosis del medicamento se haya disuelto por completo, debe tomar un gran sorbo de agua, hacer buches suavemente alrededor de sus dientes y encías, y tragar. Debe esperar al menos una hora antes de cepillarse los dientes para evitar que se dañen y dar tiempo a que la boca vuelva a su estado natural.

Si experimenta efectos adversos dentales relacionados con un medicamento que contiene buprenorfina que se deba disolver en la boca, hable con su médico para saber si debe cambiar a una

forma diferente de buprenorfina, como una versión de parche cutáneo, o cambiar a otro medicamento para tratar su trastorno por uso de opiáceos o su dolor. También debe notificar el acontecimiento adverso dental al programa MedWatch de la FDA [9].

### Referencias

1. FDA. FDA warns about dental problems with buprenorphine medicines dissolved in the mouth to treat opioid use disorder and pain. FDA Drug Safety Communication, 12 de enero de 2022. <https://www.fda.gov/media/155352/download>
2. Highlights of prescribing information of BUPRENORPHINE sublingual tablets, for sublingual administration CIII: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=1bf8b35a-b769-465c-a2f8-099868dfcd2f&type=display>
3. Highlights of prescribing information of BELBUCA® (buprenorphine buccal film), CIII: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/207932s015lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/207932s015lbl.pdf)
4. Abbreviated New Drug Application (ANDA) approval for Buprenorphine Buccal Film, 75 mcg, 150 mcg, 300 mcg, 450 mcg, 600 mcg, 750 mcg, and 900 mcg: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/applletter/2021/211594Orig1s000ltr.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2021/211594Orig1s000ltr.pdf)
5. Highlights of prescribing information of ZUBSOLV (buprenorphine and naloxone sublingual tablets), CIII: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/204242s019lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/204242s019lbl.pdf)
6. Highlights of prescribing information of SUBOXONE® (buprenorphine and naloxone) sublingual film, for sublingual or buccal use, CIII: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/022410s042lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/022410s042lbl.pdf)
7. Highlights of prescribing information of BUTRANS® (buprenorphine) transdermal system, CIII: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/021306s037lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/021306s037lbl.pdf)
8. Highlights of prescribing information of SUBLOCADE (buprenorphine extended-release) injection, for subcutaneous use, CIII: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/209819s018lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/209819s018lbl.pdf)
9. FDA. MedWatch Online Voluntary Reporting Form. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/index.cfm>

### ibrutinib (Imbruvica). Riesgo de arritmia o de insuficiencia cardíaca graves y mortales

*(Risk of serious and fatal cardiac arrhythmias or cardiac failure)*

Health Canada, 29 de agosto de 2022

<https://recalls-rappels.canada.ca/en/alert-recall/imbruvica-ibrutinib-risk-serious-and-fatal-cardiac-arrhythmias-or-cardiac-failure>

Traducido y editado por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022;25(4)*

**Tags:** arritmia cardíaca, insuficiencia cardíaca, macroglubulinemia de Wladenström, linfoma de células de manto, leucemia linfocítica crónica, linfoma de zona marginal, injerto contra huésped

### Productos afectados

IMBRUVICA (ibrutinib), 140 mg, 280 mg, 420 mg y 560 mg comprimidos, y 140 mg cápsulas.

### Asunto:

Pacientes tratados con Imbruvica han experimentado eventos adversos graves y mortales de arritmia cardíaca o insuficiencia cardíaca.

### Mensajes clave

- Health Canada autorizó Imbruvica (ibrutinib) el 17 de noviembre de 2014. Imbruvica se utiliza para tratar a los adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC), linfoma de células del manto (LCM), linfoma de zona marginal (LZM), macroglubulinemia de Waldenström (MW) y enfermedad crónica de injerto contra huésped (EICHc).
- Se han notificado casos graves y mortales de arritmia cardíaca o insuficiencia cardíaca en pacientes tratados con Imbruvica. Los pacientes con comorbilidades cardíacas significativas podrían tener un mayor riesgo de desarrollar estos eventos, incluyendo eventos cardíacos mortales repentinos. Estas

advertencias se han incluido en la Monografía del Producto Canadiense (MPC) desde su autorización.

- En respuesta a los resultados de nuevos ensayos clínicos y al monitoreo continuo de la seguridad del producto, la MPC de Imbruvica se ha actualizado para incluir advertencias más contundentes sobre estos acontecimientos cardíacos y nuevas guías para la modificación de la dosis.
- Se aconseja a los profesionales de la salud que:
  - o Evalúen clínicamente la función cardíaca de los pacientes y consideren sus antecedentes cardíacos antes de iniciar el tratamiento con Imbruvica.
  - o Vigilen estrechamente a los pacientes para identificar signos clínicos de deterioro de la función cardíaca durante el tratamiento, y manejarlos adecuadamente. Consideren hacer una evaluación adicional (por ejemplo, electrocardiograma, ecocardiograma) a los pacientes que desarrollen arritmia (por ejemplo, palpitaciones, mareos) o disnea de nueva aparición.
  - o Sigán las nuevas guías de modificación de la dosis en los pacientes con arritmia cardíaca o insuficiencia cardíaca de nueva aparición o que han empeorado.

#### Antecedentes

Entre los 4.896 pacientes que recibieron Imbruvica durante los ensayos clínicos, incluyendo a los que recibieron Imbruvica en monoterapia o en regímenes combinados no aprobados, se notificaron muertes relacionadas con el corazón o muertes súbitas en el 1% de los pacientes.

Entre los 4.896 pacientes, el 0,2% notificó taquiarritmias ventriculares de grado  $\geq 3$ , el 3,7% notificó fibrilación auricular y aleteo auricular de grado  $\geq 3$ , y el 1,3% notificó insuficiencia cardíaca de grado  $\geq 3$ . Estos acontecimientos se produjeron sobre todo en pacientes con infecciones agudas o factores de riesgo cardíaco, como hipertensión, diabetes mellitus y antecedentes de arritmia cardíaca.

Se ha añadido a la MPC de Imbruvica nuevas orientaciones para modificar la dosis o interrumpir el tratamiento debido a arritmia cardíaca o insuficiencia cardíaca. Estas pautas de modificación de la dosis pretenden mejorar la tolerabilidad del mantenimiento del tratamiento con Imbruvica y pueden contribuir a reducir la aparición de otros eventos graves.

#### Información para los consumidores

Los pacientes que experimenten síntomas de arritmia (por ejemplo, palpitaciones, aturdimiento, mareos, falta de aliento, molestias en el pecho y desmayos) o de insuficiencia cardíaca (por ejemplo, falta de aliento, dificultad para respirar al estar acostado, hinchazón de los pies, los tobillos o las piernas y debilidad/cansancio) se deben poner en contacto con su profesional de la salud.

#### Nuevas pautas de modificación de la dosis

Se debe suspender el tratamiento con Imbruvica si aparece o empeora el paciente con insuficiencia cardíaca de grado 2 o con arritmia cardíaca de grado 3. Cuando revierten los síntomas de toxicidad a una insuficiencia cardíaca de grado 1 o a una arritmia cardíaca de grado 2 o inferior, el tratamiento con Imbruvica se puede reiniciar a la dosis recomendada, como se describe en el siguiente cuadro de ajuste de dosis:

Evento	Evento de toxicidad	Modificación de dosis para LLC/MW/EICHc tras la resuperación	Modificación de dosis para LZM/LCM tras la recuperación
Insuficiencia cardíaca grado 2	Primero	Reiniciar con dosis de 280 mg diarios	Reiniciar con dosis de 420 mg diarios
	Segundo	Reiniciar con dosis de 140 mg diarios	Reiniciar con dosis de 280 mg diarios
	Tercero	Interrumpir imbruvica	Interrumpir Imbruvica
Arritmia cardíaca grado 3 o 4	Primero	Reiniciar con dosis de 280 mg diarios <sup>†</sup>	Reiniciar con dosis de 420 mg diarios
	Segundo	Interrumpir Imbruvica	Interrumpir Imbruvica
Insuficiencia cardíaca grado 3 o 4; arritmia cardíaca grado 4	Primero	Interrumpir Imbruvica	Interrumpir Imbruvica

<sup>†</sup> Evaluar el beneficio-riesgo antes de reiniciar el tratamiento.

LLC=leucemia linfocítica crónica, LCM= linfoma de células del manto, LZM= linfoma de zona marginal, MW= macroglobulinemia de Waldenström, EICHc= enfermedad crónica de injerto contra huésped.

#### Medidas adoptadas por Health Canada

Janssen Inc., en colaboración con Health Canada, ha actualizado el MPC de Imbruvica para incluir nuevas advertencias relativas a

eventos graves y mortales de arritmia cardíaca o insuficiencia cardíaca, incluyendo nuevas guías de modificación de dosis.

## Metformina y niveles reducidos de vitamina B12: nuevas recomendaciones para controlar a los pacientes en riesgo

(*Metformin and reduced vitamin B12 levels: new advice for monitoring patients at risk*)

Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, 20 de junio de 2022

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/metformin-and-reduced-vitamin-b12-levels-new-advice-for-monitoring-patients-at-risk>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022;25(4)*

**Tags: anemia megaloblástica, neuropatía, inhibidores de la bomba de protones, lengua dolorida y roja, Glucophage**

Hoy se sabe que un efecto secundario frecuente del tratamiento con metformina es la disminución de los niveles de vitamina B12, o la deficiencia de vitamina B12, especialmente en los pacientes que reciben una dosis más alta o un tratamiento más largo y en aquellos con factores de riesgo. Por lo tanto, aconsejamos medir los niveles séricos de vitamina B12 en los pacientes en tratamiento con metformina que presenten síntomas sugestivos de deficiencia de vitamina B12. También aconsejamos que se considere hacer un control periódico de los pacientes con factores de riesgo de deficiencia de vitamina B12.

### Consejos para los profesionales de la salud:

- Es frecuente que la metformina reduzca los niveles de vitamina B12, pudiendo provocar una deficiencia de vitamina B12
- El riesgo de niveles bajos de vitamina B12 aumenta con las dosis más altas de metformina, la duración del tratamiento y en los pacientes con factores de riesgo de deficiencia de vitamina B12
- Si sospecha una deficiencia (por ejemplo, en pacientes con anemia megaloblástica o neuropatía de nueva aparición) analice los niveles séricos de vitamina B12 y siga las guías clínicas para la investigación y el tratamiento de la deficiencia de vitamina B12 (por ejemplo, véase el Resumen de conocimientos clínicos de NICE)
- Considere hacer periódicamente un control de los niveles de la vitamina B12 en los pacientes con factores de riesgo de deficiencia de vitamina B12
- Administre un tratamiento correctivo para la deficiencia de vitamina B12 siguiendo las guías clínicas vigentes; continúe el tratamiento con metformina mientras el paciente lo tolere y no esté contraindicado
- Notifique las sospechas de reacciones adversas asociadas a la metformina en una tarjeta amarilla

### Recomendaciones que los profesionales de la salud pueden dar a los pacientes y cuidadores:

- Si está tomando metformina, acuda al médico si presenta síntomas nuevos o un empeoramiento, como cansancio

extremo, lengua dolorida y roja, hormigueo o piel pálida o amarilla, ya que pueden ser signos de niveles bajos de vitamina B12

- Es posible que se tenga que hacer un análisis de sangre para averiguar la causa de sus síntomas; estos síntomas también se pueden deber a la diabetes u otros problemas de salud no relacionados
- Puede seguir tomando metformina mientras se corrigen los niveles de vitamina B12
- No interrumpa el tratamiento sin consultarlo antes con su médico

### Actualización de la información del producto

Recientemente se ha revisado la reacción adversa conocida como deficiencia de vitamina B12 para la marca líder Glucophage (metformina) en Europa, con la contribución de la Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA). Tras esta revisión, se ha acordado actualizar la información del producto de los medicamentos que contienen metformina.

La literatura actual sugiere que la frecuencia de esta reacción adversa al fármaco es mayor de lo que se pensaba. La información sobre el producto Glucophage para los profesionales de la salud y los pacientes se ha actualizado para indicar que la deficiencia de vitamina B12 es una reacción adversa frecuente al fármaco, y puede afectar hasta a 1 de cada 10 pacientes que lo consumen.

La información sobre el producto también se ha actualizado para señalar que el riesgo de que se produzca esta reacción adversa aumenta con las dosis de metformina y la duración del tratamiento, y en los pacientes con factores de riesgo de deficiencia de vitamina B12.

La información actualizada del producto incluye una nueva recomendación para los profesionales de la salud que los anima a estudiar los niveles de vitamina B12 en aquellos que presenten anemia o neuropatía, y a considerar hacer un control periódico de los niveles de vitamina B12 en los pacientes con factores de riesgo de deficiencia de vitamina B12. También se actualizará la información sobre otros medicamentos que contienen metformina, incluyendo los productos combinados de dosis fija que contienen metformina.

## Reacciones Adversas

### Medicamentos que causan diarrea (*Medications That Cause Diarrhea*)

*Worst Pills, Best Pills Newsletter*, marzo 2022

Traducido por Alejandro Catanzariti, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022;25(4)*

**Tags:** amoxicilina, amoxil, azitromicina, clindamicina, tetraciclina, digoxina, furosemide, olmesartan, valsartán, acarbosa, exenatide, metformina, miglitol, orlistat, lansoprazol, misoprostol, olsalazina, omeprazol, alopurinol, colchicina, ciclosporina, micofenolato mofetil, lubiprotona, polietilenglicol 3350, ibuprofeno, naproxeno, naprelan, apremilast, auranofin, isotretinoína, octreotide

Más de 700 medicamentos han sido implicados en la inducción de diarrea, lo que representa casi el 7% de todos los efectos adversos de los fármacos [1]. Dependiendo del fármaco causante, la diarrea puede ser aguda o crónica y puede desarrollarse poco después de la iniciación del fármaco o incluso después de años de uso continuado [2]. Por lo tanto, es importante no pasar por alto el papel de los fármacos al principio de cualquier evaluación de la diarrea antes de añadir un nuevo tratamiento para tartar lo que en realidad podría ser una condición inducida por un fármaco.

En este artículo, analizamos tres tipos principales de diarrea inducida por fármacos y algunos de los fármacos de uso que la causan (véase el cuadro que tiene una lista de ejemplos).

#### Diarrea inflamatoria

La diarrea inflamatoria inducida por fármacos implica la inflamación y, a veces, la destrucción de las células epiteliales absorbentes que recubren los intestinos [3,4].

Los antibióticos, especialmente cuando se utilizan durante mucho tiempo, son una causa frecuente de diarrea inflamatoria, que suele ser leve y reversible sin tratamiento cuando se suspenden estos antibióticos. Sin embargo, algunos antibióticos (como la clindamicina [Cleocin]) y los inhibidores de la bomba de protones que reducen el ácido estomacal (como el omeprazol [PRILOSEC]) pueden provocar un sobrecrecimiento de *Clostridium difficile*. Estas famosas bacterias pueden infectar el colon, lo que provoca la liberación de toxinas que causan diarrea grave con mucosidad o sangre en las heces y, por lo general, dolor abdominal o fiebre.

El olmesartán (BENICAR), que pertenece a la familia de bloqueadores de los receptores de la angiotensina II (ARAI), provoca una inusual y grave enteropatía (inflamación en los intestinos) que es similar a la enfermedad celíaca inducida por el gluten, lo que ocasiona diarrea grave, pérdida de peso, náuseas, vómitos y dolor abdominal. Como resultado, el Grupo de Investigación de Public Citizen solicitó a la FDA que prohibiera el olmesartán en 2017 y posteriormente designó al fármaco como No Usar [5] Este evento adverso ha sido reportado con mucha menos frecuencia con otros ARAIs,[6] como el valsartán (Diovan) [7].

La diarrea inflamatoria ocurre habitualmente con los inmunosupresores, incluyendo el micofenolato mofetilo (CELLCEPT) [8].

Los antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, el ibuprofeno

[Advil, Ibu-TAB, midol liquid gels, MOTRIN IB, TAB-Profen]) y muchos otros medicamentos, incluido el fármaco para el acné isotretinoína (Absorica, Amnesteem, Claravis, Myorisan, Zenatane), pueden causar diarrea inflamatoria [9].

#### Diarrea acuosa

Los fármacos causantes de este tipo de diarrea la inducen aumentando la cantidad de líquido en la cavidad intestinal, ya sea aumentando la secreción de líquidos en el colon o disminuyendo la absorción de líquidos [10]. Los laxantes como el polietilenglicol 3350 (Miralax) con frecuencia causan este tipo de diarrea.

El fármaco para la diabetes metformina (Fortamet, Glumetza, Riomet) causa diarrea acuosa hasta en un 20% de los usuarios [11]. Además, los fármacos para la diabetes, acarbosa (disponible sólo en genérico) y miglitol (Glyset), causan diarrea acuosa en algunos pacientes [12].

La digoxina (Lanoxin), que se utiliza para tratar la insuficiencia cardíaca y la fibrilación auricular, puede causar diarrea, con mayor frecuencia cuando se utiliza en dosis que provocan que sus niveles en sangre estén por encima del rango terapéutico, especialmente en pacientes de edad avanzada [13].

Otros fármacos que causan diarrea acuosa son la colchicina para la gota (Colcrys, Gloperba, Mitigare) y la auranofina para la artritis reumatoide (Ridaura), que provoca diarrea hasta en tres cuartas partes de los pacientes [14].

#### Diarrea grasa

Este tipo de diarrea se produce con determinados fármacos que interfieren en la digestión o absorción de las grasas, lo que provoca esteatorrea frecuente (deposiciones cargadas de grasa) [15]. Suele producirse con el fármaco para adelgazar orlistat (Alli, Xenical), el fármaco para la diabetes exenatida (Bydureon, Byetta) y el antibiótico tetraciclina (Achromycin V) [16, 17] Hemos designado el orlistat y la exenatida como fármacos de no uso.

Además, el fármaco para la gota alopurinol (Lopurin, Zyloprim) se encuentra entre otros fármacos que causan esteatorrea [18].

#### Lo que puede hacer

Antes de empezar a tomar cualquier medicamento nuevo, pregunte a su médico si la diarrea es un posible efecto adverso. Si desarrolla diarrea, no demore en buscar atención médica, especialmente si hay sangre en las heces o tiene fiebre. Informe a su médico sobre los medicamentos que ha tomado en las últimas seis u ocho semanas para considerar si alguno de ellos puede estar causando sus síntomas.

Si se sospecha que es una diarrea inducida por un medicamento, el médico puede reducir la dosis del posible fármaco causante o sugerir uno alternativo. Por lo general, esto puede resolver sus síntomas en unos pocos días. Ocasionalmente, su médico puede

pedirle que siga tomando un determinado fármaco causante, como la metformina, porque normalmente dejará de causar diarrea con el tiempo a medida que su cuerpo se adapte a él. No

deje de tomar ningún medicamento antes de consultar a su médico.

### Ejemplos de medicamentos que causan diarrea [19, 20]

Clase de fármacos	Nombre genérico (Marca) †
Antibióticos	Amoxicilina (Amoxil, Larotid) Azitromicina (Zithromax)* Clindamicina (Cleocin) Tetraciclina (Achromycin V)*
Fármacos cardiovasculares	Digoxina (Lanoxin) Furosemide (Lasix)* Olmesartan (Benicart)** Valsartán (Diovan)*
Antidiabéticos	Acarbosa (solo genérico) Exenatide (Bydureon, Byetta)** Metformina (Fortamet, Glumetza, Riomet)* Miglitol (Glyset)
Para perder peso	Orlistat (Alli, Xenical)**
Fármacos para el tracto intestinal	Lansopronazol (Prevacid)* Misoprostol (Cytotec)* Olsalazina (Dipentum) Omeprazol (Prilosec)*
Antigotosos	Alopurinol (Lopurin, Zyloprim)* Colchicina (Colcrys, Gloperba, Mitigare)
Inmunosupresores	Ciclosporina (Gengraf, Neoral, Sandimmune) Micofenolato mofetil (Cellcept)
Laxantes	Lubiprotona (Amitiza)** Polietilenglicol 3350 (Miralax)*
Antiinflamatorios no esteroideos	Ibuprofeno (Advil, Ibu-TAB, Midol liquid gels, Motrin IB, TAB-Profen) Naproxeno (Aleve, Anaprox, EC-Naprosyn) Naprelan
Otros fármacos	Apremilast (Otezla) Auranofin (Ridaura) Isotretinoína (Absorica, Amnesteem, Claravis, Myorisan, Zenatane) Octreotide (Mucapssa)

†Excluidas las marcas de combinaciones

\*Designado como Uso Limitado por Worst Pills, Best Pills News

\*\*Designado como No Usar por Worst Pills, Best Pills News

### Referencias

- Chassany O, Michaux A, Bergmann JF. Drug-induced diarrhoea. *Drug Saf.* 2000;22(1):53-72.
- Drug-induced diarrhoea. *Prescribe Int.* 2017;26(180):67-71.
- Abraham BP, Sellin JH. Drug-induced diarrhea. In: McDonald JWD, Feagan BG, Jalan R, Kahrilas PJ, eds. *Evidence-Based Gastroenterology and Hepatology*. Hoboken, NJ; 2019:208-224.
- Philip NA, Ahmed N, Pitchumoni CS. Spectrum of drug-induced chronic diarrhea. *J Clin Gastroenterol.* 2017;51(2):111-117.
- Do not use olmesartan for high blood pressure. *Worst Pills, Best Pills News.* January 2018. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1170>. Accessed January 6, 2022.
- Kamal A, Fain C, Park A, et al. Angiotensin II receptor blockers and gastrointestinal adverse events of resembling sprue-like enteropathy: a systematic review. *Gastroenterol Rep.* 2019;7(3):162-167.
- Philip NA, Ahmed N, Pitchumoni CS. Spectrum of drug-induced chronic diarrhea. *J Clin Gastroenterol.* 2017;51(2):111-117.
- Ibid.*
- Ibid.*
- Abraham BP, Sellin JH. Drug-induced diarrhea. In: McDonald JWD, Feagan BG, Jalan R, Kahrilas PJ, eds. *Evidence-Based Gastroenterology and Hepatology*. Hoboken, NJ; 2019:208-224.
- Sharma A, Walsh D. An old friend turned foe: Metformin-induced diarrhea with resultant symptomatic hypokalemia, hypomagnesemia, hypocalcemia, and hypophosphatemia. *Clin Case Rep.* 2021;9(8):e04621.
- Abraham BP, Sellin JH. Drug-induced diarrhea. In: McDonald JWD, Feagan BG, Jalan R, Kahrilas PJ, eds. *Evidence-Based Gastroenterology and Hepatology*. Hoboken, NJ; 2019:208-224.
- Ibid.*
- Ibid.*

15. *Ibid.*  
 16. *Ibid.*  
 17. Philip NA, Ahmed N, Pitchumoni CS. Spectrum of drug-induced chronic diarrhea. *J Clin Gastroenterol.* 2017;51(2):111-117.  
 18. Abraham BP, Sellin JH. Drug-induced diarrhea. In: McDonald JWD, Feagan BG, Jalan R, Kahrilas PJ, eds. *Evidence-Based Gastroenterology and Hepatology.* Hoboken, NJ; 2019:208-224.  
 19. Philip NA, Ahmed N, Pitchumoni CS. Spectrum of drug-induced chronic diarrhea. *J Clin Gastroenterol.* 2017;51(2):111-117.  
 20. Abraham BP, Sellin JH. Drug-induced diarrhea. In: McDonald JWD, Feagan BG, Jalan R, Kahrilas PJ, eds. *Evidence-Based Gastroenterology and Hepatology.* Hoboken, NJ; 2019:208-224.

### Parosmia asociada a medicamentos: Nuevas perspectivas de la base de datos de seguridad de la OMS.

(*Drug-associated parosmia: new perspectives from the WHO safety database*)

D. Merino, A.O. Gérard, S. Thümmeler, et al

*Journal of Clinical Medicine.* 2022; 11(16):4641. <https://doi.org/10.3390/jcm11164641>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022;25(4)*

**Tags: olfato, sinusitis, olor, antiinfecciosos, vacunas covid**

#### Resumen

La parosmia es una distorsión cualitativa de la percepción del olfato. Puede deberse a problemas del sistema nervioso central, enfermedades sinonasales e infecciones, y también se ha asociado a los medicamentos. Por lo tanto, nos propusimos investigar las posibles señales de medicamentos asociados a la parosmia.

Se extrajo de VigiBase® (la base de datos de farmacovigilancia de la OMS) a todos los informes de "Parosmia" (término preferido de MedDRA), que se habían registrado hasta el 23 de enero de 2022. El análisis de desproporcionalidad se basó en la relación de probabilidades (odds ratio) de notificación y en el componente de información.

Se detecta una señal cuando el extremo inferior del intervalo de confianza del 95% del componente de información es positivo. Se encontraron 14.032 informes de parosmia, y la edad media de los pacientes era de 53 años.

La mayoría de los fármacos involucrados fueron antiinfecciosos, entre los cuales las vacunas covid-19 estuvieron presentes en el 27,1% de los informes. Los antibióticos y los corticosteroides estuvieron implicados en el 6,8% y el 4,6% de las notificaciones. Se detectó una desproporción significativa en las notificaciones de corticosteroides, antibióticos, fármacos utilizados en la dependencia de la nicotina, vacunas covid-19 y VPH, inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN) y miméticos de la incretina.

Sugerimos posibles señales de seguridad relacionadas con las terapias de sustitución de la nicotina y las vacunas. También destacamos el posible papel de clases menos sospechosas, como los IRSN y los miméticos de la incretina. Cuando se produce parosmia hay que evocar una etiología iatrogénica, especialmente en los ancianos.

### Cálculos biliares inducidos por medicamentos (Colelitiasis) (*Drug-Induced Gallstones (Cholelithiasis)*)

*Worst Pills, Best Pills Newsletter.* Junio 2022

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022;25 (4)*

**Tags: cálculos biliares, colestiasis, antiinfecciosos, medicamentos para la acromegalia, estrógenos y progesterona, hipolipemiantes, dipiridamol, liraglutida, deferasirox, febuxostat, teduglutida**

La vesícula biliar es un pequeño órgano situado debajo del hígado, en el lado derecho del cuerpo, el cual almacena la bilis, un líquido que produce el hígado, hasta que se libera en el intestino para ayudar a digerir las grasas de la dieta.

Los cálculos biliares -piedras en la vesícula biliar (un problema conocido como colestiasis)- afecta al menos al 10% de los estadounidenses adultos [1]. Aunque el 80% de las personas con cálculos biliares son asintomáticas, el 20% restante acaba desarrollando complicaciones cuando los cálculos biliares obstruyen los conductos (tubos) que drenan la bilis de la vesícula. La más frecuente de estas complicaciones es la colecistitis aguda (inflamación de la vesícula biliar), que a menudo requiere la extirpación de la vesícula (colecistectomía).

Los principales factores de riesgo para desarrollar cálculos biliares son los factores genéticos, el sexo femenino, la edad avanzada, la pérdida rápida de peso, la obesidad, el embarazo y el ayuno prolongado [2].

Además, varios medicamentos pueden inducir colestiasis como efecto adverso en adultos y niños. A continuación, se analiza este problema, los principales fármacos implicados y lo que se puede hacer al respecto.

#### Mecanismos de la colestiasis inducida por fármacos

Ciertos fármacos favorecen la formación de cálculos biliares de diversas maneras.[3] Por ejemplo, algunos fármacos se precipitan en la vesícula biliar, formando cálculos biliares.

Otros fármacos modifican la composición de la bilis, dando lugar a cálculos biliares de colesterol. Ciertos medicamentos también pueden reducir la contracción de la vesícula biliar, lo que

provoca el estancamiento de la bilis y el desarrollo de cálculos biliares.

Sin embargo, se desconoce la manera en que muchos fármacos inducen la coleditiasis, y su participación sólo se puede confirmar mediante el análisis químico de los cálculos biliares [4].

### Fármacos frecuentemente implicados

Algunos antiinfecciosos y contra la acromegalia (una enfermedad causada por niveles anormalmente altos de la hormona del crecimiento en los adultos), así como la terapia hormonal y ciertos hipolipemiantes, encabezan la lista de medicamentos que pueden inducir coleditiasis (ver una lista de estos y otros fármacos en el cuadro).

**Fármacos antiinfecciosos.** El uso de ceftriaxona (antibiótico de cefalosporina inyectable; disponible sólo en genérico) se asocia a la formación de lodos (una suspensión de moco, cristales de colesterol y sales de calcio en la vesícula biliar), incluso en niños [5-7]. Este efecto es reversible tras la interrupción del fármaco. Cuando la ceftriaxona se toma en dosis elevadas durante períodos prolongados (tres semanas o más), puede causar cálculos biliares [8].

El fármaco antifúngico voriconazol (Vfend) puede provocar coleditiasis entre el primer y el sexto mes de tratamiento [9]. Además, ciertos antivirales para tratar la infección por el VIH, principalmente el atazanavir (Evotaz, Reyataz) pueden desencadenar la formación de cálculos biliares [10].

**Ciertos medicamentos para la acromegalia.** Los análogos de la somatostatina, la mayoría de los cuales se administran por inyección, se utilizan principalmente para tratar la acromegalia. El uso de estos medicamentos, incluyendo la lanreotida (Somatuline DEPOT) y la octreotida (Mycapssa, Sandostatin), es una causa de cálculos biliares [11,12].

La pasireotida, otro análogo de la somatostatina, causa cálculos biliares hasta en el 33% de los usuarios [13, 14] y está disponible en dos formulaciones de marca: Signifor (utilizado para tratar la enfermedad de Cushing, una problema que conlleva un exceso de cortisol en la sangre) y Signifor LAR (utilizado para tratar la acromegalia y la enfermedad de Cushing).

**Terapia con estrógenos y progesterona.** El uso a largo plazo de estrógenos orales, progesterona o sus combinaciones en mujeres posmenopáusicas aumenta el riesgo de cálculos biliares y de enfermedad de la vesícula biliar que requiera cirugía, pero este riesgo parece ser mayor con la terapia de estrógenos solamente [15-17].

Los anticonceptivos orales parecen estar implicados en la formación de cálculos biliares principalmente en mujeres menores de 40 años, siendo las que toman productos con altas dosis de estrógenos (como los que contienen más de 50 microgramos de etinilestradiol) las que presentan un mayor riesgo añadido [18, 19]. Valga decir que la mayoría de los

anticonceptivos orales disponibles en la actualidad contienen dosis bajas de estrógenos y no conllevan ese riesgo.

**Medicamentos hipolipemiantes.** Se han notificado cálculos biliares con el uso de fibratos, medicamentos que reducen principalmente la producción de triglicéridos en el hígado [20]. Algunos ejemplos de estos fármacos son el fenofibrato (Antara, Fenoglide, Lipofen, Tricor, Triglide, Trilipix) [21] y el gemfibrozilo (Lopid) [22].

Entre los otros fármacos hipolipemiantes, sólo la ezetimiba (Nexlizet, Roszet, Vytorin, Zetia), que inhibe la absorción del colesterol en el intestino, conlleva un riesgo de formación de cálculos biliares [23].

**Otros medicamentos.** El antiagregante plaquetario dipiridamol (Aggrenox, Persantine) [24] y los análogos del péptido similar al glucagón -incluida la liraglutida (Saxenda, Victoza)- que se utilizan para tratar la diabetes de tipo 2 o la obesidad [25], aumentan el riesgo de cálculos biliares.

Otros fármacos que suelen asociarse a los cálculos biliares son el deferasirox (Exjade, Jadenu, Jadenu Sprinkle), un quelante del hierro que se utiliza para tratar a los pacientes con un exceso de hierro en el organismo debido a las repetidas transfusiones de sangre; el febuxostat (Uloric), un fármaco reductor del ácido úrico para el tratamiento de la gota; y la teduglutida (Gattex), que se utiliza en pacientes con síndrome de intestino corto [26].

### Lo que puede hacer

Antes de tomar cualquier medicamento mencionado en este artículo, pregunte a su médico sobre el riesgo de padecer cálculos biliares. Su médico puede solicitar una ecografía antes de empezar a tomar un medicamento que puede causar cálculos biliares y periódicamente a partir del inicio del tratamiento para controlar su vesícula biliar, si es que debe seguir el tratamiento con dicho medicamento. Si tiene un alto riesgo de desarrollar cálculos biliares, su médico podría recomendarle una dosis más baja del fármaco.

Si experimenta síntomas relacionados con los cálculos biliares (incluyendo episodios de dolor intenso en la parte superior derecha del abdomen, normalmente por la noche o después de una comida rica en grasas, junto con náuseas y vómitos), pida a su médico que considere si podría estar relacionado con el medicamento.

Si su médico sospecha que uno de sus medicamentos puede estar causando los cálculos biliares, es probable que suspenda ese fármaco -lo que puede llevar a la resolución de los cálculos biliares [27]- y controlar su estado de salud. No deje de tomar ningún medicamento sin consultar a su médico.

Notifique todos los efectos adversos graves relacionados con los cálculos biliares inducidos por medicamentos al programa de notificación de efectos adversos *MedWatch* de la FDA visitando <http://www.fda.gov/MedWatch> o llamando al 800-FDA-1088.

**Ejemplos de medicamentos que pueden causar cálculos biliares**

Denominación genérica	Marca(s) en EE UU†	Clasificación terapéutica
Atazanavir	Evotaz,† Reyataz	Medicamento antiviral para la infección por VIH
Ceftriaxona	Solamente disponible en genérico	Antibiótico
Estrógenos conjugados y medroxiprogesterona*	Premphase 14/14, Prempro	Terapia hormonal
Deferasirox	Exjade, Jadenu, Jadenu Sprinkle	Medicamento quelante del hierro
Dipiridamol**	Aggrenox,† Persantine	Antiplaquetario
Etinilestradiol y diacetato de etinodiol	Malmorede, Zovia 1/50e-28	Anticonceptivo oral con estrógenos en dosis altas
Ezetimiba***	Nexlizet,† Roszet,† Vytorin,† Zetia	Medicamento para reducir el colesterol
Febuxostat***	Uloric	Medicamento para reducir el ácido úrico
Fenofibrato***	Antara, Fenoglide, Lipofen, Tricor, Triglidle, Trilipix	Hipolipemiente
Gemfibrozilo***	Lopid	Hipolipemiente
Lanreotida	Somatuline Depot	Acromegalia y cáncer
Liraglutida***	Saxenda, Victoza	Diabetes y pérdida de peso
Medroxiprogesterona*	Provera	Medicamento de terapia hormonal
Octreotida	Mycapssa, Sandostatin	Acromegalia
Pasireotide	Signifor, Signifor Lar	Acromegalia y la enfermedad de Cushing
Rilpivirina	Cabenuva,† Complera,† Edurant, Juluca,† Odefsey†	Medicamento antiviral para la infección por VIH
Teduglutida	Gattex	Medicamento para el síndrome del intestino corto
Voriconazol	Vfend	Antifúngico

†Producto combinado que contiene uno o más ingredientes activos.

\*Worst Pills, Best Pills News designó este medicamento como de Uso Limitado.

\*\*Worst Pills, Best Pills News designó este medicamento como No usar, excepto después de un reemplazo de la válvula cardíaca.

\*\*\*Worst Pills, Best Pills News designó este medicamento como "No usar".

**Referencias**

- Gallagher JR, Charles A. Acute cholecystitis: A review. *JAMA*. 2022;327(10):965-975.
- Afdhal NH, Zakko SF. Gallstones: Epidemiology, risk factors and prevention. *UpToDate*. September 30, 2020.
- Drug-induced cholelithiasis. *Prescribe Int*. 2019;28(201):42-44.
- Alušik Š, Paluch Z. Drug-induced cholelithiasis. *Curr Rev Clin Exp Pharmacol*. 2021;16(4):300-305.
- Alušik Š, Paluch Z. Drug-induced cholelithiasis. *Curr Rev Clin Exp Pharmacol*. 2021;16(4):300-305.
- Afdhal NH, Zakko SF. Gallstones: Epidemiology, risk factors and prevention. *UpToDate*. September 30, 2021.
- Gallagher JR, Charles A. Acute cholecystitis: A review. *JAMA*. 2022;327(10):965-975.
- Afdhal NH, Zakko SF. Gallstones: Epidemiology, risk factors and prevention. *UpToDate*. September 30, 2021.
- Alušik Š, Paluch Z. Drug-induced cholelithiasis. *Curr Rev Clin Exp Pharmacol*. 2021;16(4):300-305.
- Ibid*.
- Ipsen Biopharmaceuticals, Inc. Label: lanreotide (SOMATULINE DEPOT). April 2019. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/022074s0241bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/022074s0241bl.pdf). Accessed April 7, 2022.
- Chiasma, Inc. Label: octreotide (MYCAPSSA). June 2020. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/08232s0001bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/08232s0001bl.pdf). Accessed April 7, 2022.
- Novartis Pharmaceuticals Corporation. Label: pasireotide (SIGNIFOR). January 2020. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/00677s0061bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/00677s0061bl.pdf). Accessed April 7, 2022.
- Recordati Rare Diseases Inc. Label: pasireotide (SIGNIFOR LAR KIT). June 2020. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/03255s0081bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/03255s0081bl.pdf). Accessed April 7, 2022.
- Alušik Š, Paluch Z. Drug-induced cholelithiasis. *Curr Rev Clin Exp Pharmacol*. 2021;16(4):300-305.
- Martin KA, Barbieri RL. Menopausal hormone therapy: Benefits and risks. *UpToDate*. August 31, 2020.
- Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, et al. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1(1):CD004143.
- Afdhal NH, Zakko SF. Gallstones: Epidemiology, risk factors and prevention. *UpToDate*. September 30, 2020.
- Drug-induced cholelithiasis. *Prescribe Int*. 2019;28(201):42-44.
- Afdhal NH, Zakko SF. Gallstones: Epidemiology, risk factors and prevention. *UpToDate*. September 30, 2022.
- Lupin Pharmaceuticals, Inc. Label: fenofibrate (ANTARA). June 2021. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/021695s0221bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/021695s0221bl.pdf). Accessed April 7, 2022.
- Pfizer Inc. Label: gemfibrozil (LOPID). December 2020. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/018422s0591bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/018422s0591bl.pdf). Accessed April 7, 2022.
- Drug-induced cholelithiasis. *Prescribe Int*. 2019;28(201):42-44.
- Ibid*.
- Alušik Š, Paluch Z. Drug-induced cholelithiasis. *Curr Rev Clin Exp Pharmacol*. 2021;16(4):300-305.
- Drug-induced cholelithiasis. *Prescribe Int*. 2019;28(201):42-44.
- Drug-induced cholelithiasis. *Prescribe Int*. 2019;28(201):42-44.

## **Disfunción sexual femenina inducida por fármacos** (*Drug-induced sexual dysfunction in women*)

*Worst Pills, Best Pills Newsletter* julio 2022

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022;25(4)*

**Tags: disfunción sexual femenina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antidepresivos, IMAO, IRSN, antipsicóticos de primera generación, agonistas alfa adrenérgicos.**

La disfunción sexual femenina -definida como un problema sexual asociado a angustia personal - se presenta en aproximadamente una de cada ocho mujeres [1]. Existen varias formas de disfunción sexual femenina, entre las que se incluyen la falta de deseo sexual (a menudo denominada disminución de la libido), el deterioro de la excitación, la incapacidad de alcanzar un orgasmo y el dolor con la actividad sexual.

Es importante destacar que los medicamentos son una causa frecuente de disfunción sexual femenina (ver ejemplos en el cuadro que aparece a continuación). Saber qué medicamentos causan disfunción sexual permitirá que las mujeres tomen medidas para prevenir o minimizar estos efectos adversos de los medicamentos, que son frecuentes y a menudo perturbadores.

### **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina**

La disfunción sexual es un efecto adverso bien conocido de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), como el citalopram (Celexa) y la fluoxetina (Prozac). De hecho, la disfunción sexual es uno de los efectos adversos más frecuentes de los ISRS, y se calcula que se produce en aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con estos fármacos [2].

Los ISRS son una familia de fármacos que, a excepción de la fluvoxamina (Luvox), están aprobados por la FDA para tratar el trastorno depresivo mayor [3-9]. La FDA ha aprobado el uso de varios ISRS para tratar uno o más trastornos psiquiátricos, como el trastorno obsesivo-compulsivo, la bulimia, el trastorno de pánico, la ansiedad generalizada, el trastorno de ansiedad social y el trastorno de estrés posttraumático. Un producto con dosis bajas de paroxetina que se vende bajo la marca Brisdelle -que el Grupo de Investigación en Salud de *Public Citizen* ha designado como "No usar"- está aprobado para tratar los sofocos asociados a la menopausia.

El etiquetado del producto aprobado por la FDA para todos los ISRS, excepto la trazodona (disponible sólo en forma genérica) [10], advierte que estos fármacos pueden provocar una disminución de la libido y un retraso o ausencia de orgasmo en las mujeres [11- 16]. El etiquetado del producto aconseja a los prescriptores que antes de recomendar estos fármacos indaguen sobre la función sexual de sus pacientes y les pregunten sobre posibles cambios en la función sexual durante las consultas de seguimiento.

Para manejar la disfunción sexual inducida por los ISRS se puede disminuir la dosis del ISRS o utilizar otro medicamento que no cause disfunción sexual femenina para tratar la depresión u otras condiciones psiquiátricas [17].

### **Otros antidepresivos**

Otros antidepresivos, incluyendo los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO; por ejemplo, fenelzina [Nardil]), los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN; por ejemplo, venlafaxina [Effexor XR]) y los antidepresivos tricíclicos (por ejemplo, nortriptilina [Pamelor]), también pueden causar disfunción sexual femenina [18], incluyendo una disminución de la libido y el retraso o la ausencia del orgasmo con el uso de los IMAO y los IRSN [19-22].

Sin embargo, la disfunción sexual con estos fármacos se ha estudiado menos que la disfunción sexual inducida por los ISRS [23].

Es importante destacar que la depresión mayor en sí misma puede causar una disminución de la libido y otras formas de disfunción sexual en las mujeres, y el tratamiento con antidepresivos puede mejorar estos síntomas relacionados con la depresión [24, 25]. En algunos casos, puede ser difícil distinguir la disfunción sexual relacionada con la depresión de la causada por los antidepresivos [26].

### **Antipsicóticos**

Los antipsicóticos pueden causar disfunción sexual femenina, especialmente problemas para alcanzar un orgasmo [27,28]. Estos medicamentos bloquean la dopamina, una sustancia química en el cerebro conocida como neurotransmisor, que puede desempeñar un papel en la función sexual [29, 30]. Los antipsicóticos también pueden aumentar los niveles de la hormona prolactina, que puede afectar la función sexual al suprimir las hormonas ováricas.

Los antipsicóticos de primera generación (típicos) (como el haloperidol [Haldol]) generalmente aumentan los niveles de prolactina más que los antipsicóticos de segunda generación (atípicos) (como la quetiapina [Seroquel]) y, por lo tanto, es más probable que los primeros causen disfunción sexual.[31]

### **Fármacos para la hipertensión**

Los medicamentos conocidos como agonistas alfa adrenérgicos, que se utilizan para tratar la hipertensión (presión arterial alta), pueden causar disfunción sexual en las mujeres [32]. Por ejemplo, la clonidina (Catapres-TTS, Nexiclon XR), que hemos designado como "No usar", puede causar pérdida de la libido y disminución de la actividad sexual [33].

### **Lo que puede hacer**

Si experimenta síntomas de disfunción sexual, revise todos sus medicamentos con su médico para determinar si alguno de ellos puede estar contribuyendo a su problema. No deje de tomar ningún medicamento recetado sin hablar primero con su médico. Tenga en cuenta que otros medicamentos que no figuran en este artículo pueden causar disfunción sexual en las mujeres.

**Ejemplos de medicamentos que pueden causar disfunción sexual femenina**

<b>Categoría terapéutica</b>	<b>Nombre genérico del medicamento (Marca[s] †)</b>
Antihipertensivos	clonidina (Catapres-TTS, Nexiclon XR)* metildopa (sólo genérico)
Antipsicóticos	Antipsicóticos de primera generación o típicos clorpromazina (sólo genérico)** flufenazina (sólo genérico)** haloperidol (Haldol)** tioridazina (sólo genérico)* Antipsicóticos de segunda generación o atípicos aripirazol (Abilify, Abilify Maintena Kit, Abilify Mycrite Kit, Aristada, Aristada Initio Kit)** clozapina (Clozaril, Versacloz)** olanzapina (Zyprexa, Zyprexa Relprevv, Zyprexa Zydis)** quetiapina (Seroquel)** risperidona (Perseris Kit, Risperdal, Risperdal Consta)** ziprasidona (Geodon)*
Inhibidores de la monoaminooxidasa	isocarboxazida (Marplan)** fenelzina (Nardil)** selegilina (Emsam, Zelapar)**
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	citalopram (Celexa)** escitalopram (Lexapro)** fluoxetina (Prozac)** fluvoxamina (Luvox)** paroxetina (Briselle,* Paxil,** Pexeva**) sertralina (Zoloft)** trazodona (sólo genérico)*
Inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina	desvenlafaxina (Pristiq)** duloxetina (Cymbalta, Drizalma Sprinkle)* levomilnacipran (Fetzima)** venlafaxina (Effexor XR)**
Antidepresivos tricíclicos	amitriptilina (sólo genérico)* amoxapina (sólo genérico)* desipramina (Norpramin)** doxepina (Silenor)* nortriptilina (Pamelor)**

†Las marcas de medicamentos combinados se excluyeron

\*Designados como "No usar" por Worst Pills, Best Pills News

\*\*Designados como de "Uso Limitado" por Worst Pills, Best Pills News

**Referencias**

- Shifren JL. Overview of sexual dysfunction in females: Epidemiology, risk factors, and evaluation. *UpToDate*. January 5, 2022.
- Hirsch M, Birnbaum RJ. Sexual dysfunction caused by selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs): Management. *UpToDate*. July 8, 2021.
- Allergan. Label: citalopram (CELEXA). February 2022. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/020822s0411lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/020822s0411lbl.pdf). Accessed May 2, 2022.
- Allergan. Label: escitalopram (LEXAPRO). September 2021. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/021365s038,021323s0531lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/021365s038,021323s0531lbl.pdf). Accessed May 2, 2022.
- Eli Lilly and Company. Label: fluoxetine (PROZAC). October 2021. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/018936s1111lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/018936s1111lbl.pdf). Accessed May 2, 2022.
- ANI Pharmaceuticals, Inc. Label: fluvoxamine (LUVOX). July 2021. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/021519s0181lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/021519s0181lbl.pdf). Accessed May 2, 2022.
- Apotex Inc. Label: paroxetine (PAXIL). September 2021. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/020031s012,020710s0471lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/020031s012,020710s0471lbl.pdf). Accessed May 2, 2022.
- Pfizer. Label: sertraline (ZOLOFT). September 2021. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/019839s100,020990s0571lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/019839s100,020990s0571lbl.pdf). Accessed May 2, 19, 2022.
- Torrent Pharmaceuticals, Inc. Label: trazodone. February 2022. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?etid=1510cf89-a2ec-4ed5-80cb-bae84f9ec0a7&type=display#section-12>. Accessed May 2, 2022.
- Torrent Pharmaceuticals, Inc. Label: trazodone. February 2022. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?etid=1510cf89-a2ec-4ed5-80cb-bae84f9ec0a7&type=display#section-12>. Accessed May 2, 2022.
- Allergan. Label: citalopram (CELEXA). February 2022. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/020822s0411lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/020822s0411lbl.pdf). Accessed May 2, 2022.
- Allergan. Label: escitalopram (LEXAPRO). September 2021. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/021365s038,021323s0531lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/021365s038,021323s0531lbl.pdf). Accessed May 2, 2022.
- Eli Lilly and Company. Label: fluoxetine (PROZAC). October 2021. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/018936s1111lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/018936s1111lbl.pdf). Accessed May 2, 2022.
- ANI Pharmaceuticals, Inc. Label: fluvoxamine (LUVOX). July 2021. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/021519s0181lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/021519s0181lbl.pdf). Accessed May 2, 2022.
- Apotex Inc. Label: paroxetine (PAXIL). September 2021. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/020031s012,020710s0471lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/020031s012,020710s0471lbl.pdf). Accessed May 2, 2022.

16. Pfizer. Label: sertraline (ZOLOFT). September. 2021. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/019839s100.020990s0571bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/019839s100.020990s0571bl.pdf). Accessed May 2, 2022.
17. Hirsch M, Birnbaum RJ. Sexual dysfunction caused by selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs): Management. *UpToDate*. July 8, 2021.
18. *Ibid*.
19. Pfizer Inc. Label: phenelzine (NARDIL). May 2007. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2007/011909s0381bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/011909s0381bl.pdf). Accessed May 2, 2022.
20. Pfizer Inc. Label: desvenlafaxine (PRISTIQ). November 2021. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/021992s0471bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/021992s0471bl.pdf). Accessed May 2, 2022.
21. Eli Lilly and Company. Label: duloxetine (CYMBALTA). July. 2021. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/021427s0561bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/021427s0561bl.pdf). Accessed May 2, 2022.
22. Allergan USA, Inc. Label: levomilnacipran (FETZIMA). September 2021. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/204168s0071bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/204168s0071bl.pdf). Accessed May 2, 2022.
23. Hirsch M, Birnbaum RJ. Sexual dysfunction caused by selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs): Management. *UpToDate*. July 8, 2021.
24. *Ibid*.
25. Bella AJ, Shamloul R. Psychotropics and sexual dysfunction. *Cent European J Urol*. 2014;66(4):466-471.
26. *Ibid*.
27. Shifren JL. Overview of sexual dysfunction in females: Epidemiology, risk factors, and evaluation. *UpToDate*. January 5, 2022.
28. Bradford A. Female orgasmic disorder: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, course, assessment, and diagnosis. *UpToDate*. May 13, 2021.
29. Shifren JL. Overview of sexual dysfunction in females: Epidemiology, risk factors, and evaluation. *UpToDate*. January 5, 2022.
30. Bradford A. Female orgasmic disorder: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, course, assessment, and diagnosis. *UpToDate*. May 13, 2021.
31. Shifren JL. Overview of sexual dysfunction in females: Epidemiology, risk factors, and evaluation. *UpToDate*. January 5, 2022.
32. Stadler Th, Bader M, Uckert S, et al. Adverse effects of drug therapies on male and female sexual function. *World J Urol*. 2006;24(6):623-629.
33. Boehringer Ingelheim International GmbH. Label: clonidine (CATAPRES-TTS). October. 2011. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/018891s0281bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/018891s0281bl.pdf). Accessed May 2, 2022.

**Medicamentos que con mayor frecuencia se asocian a la disfunción eréctil: evaluación de la base de datos nacional de farmacovigilancia de la FDA** (*Medications most commonly associated with erectile dysfunction: Evaluation of the Food and Drug Administration national pharmacovigilance database*)

Elie Kaplan-Marans, Arshia Sandozi, Mariela Martinez, et al

*Sexual Medicine*, vol.10;5, 100543, 1 de octubre, 2022 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.esxm.2022.100543>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022;25(4)*

**Tags:** inhibidores de la 5- $\alpha$  reductasa, disfunción eréctil, medicamentos neuropsiquiátricos, finasterida, dutasterida

### Resumen

**Antecedentes.** La disfunción eréctil (DE) es un efecto adverso de muchos medicamentos.

**Objetivo.** Se utilizó una base de datos nacional de farmacovigilancia para evaluar qué medicamentos se asociaron con mayor frecuencia con la DE.

**Métodos.** Se consultó el Sistema de Notificación de Eventos Adversos de la FDA (FAERS) para identificar los medicamentos que entre 2010 y 2020 se asociaron con mayor frecuencia a la DE como evento adverso. Se excluyeron los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 y la testosterona porque estos medicamentos se utilizan a menudo para tratar a los hombres con DE. En el análisis de desproporcionalidad se incluyó a los 20 medicamentos que se asociaron con mayor frecuencia a la DE.

**Medidas de resultados.** Se calcularon las Razones de Notificación Proporcional (*Proportional Reporting Ratios* o *PRRs*) y sus intervalos de confianza del 95%.

**Resultados.** Los 20 medicamentos aparecieron en 6.142 informes de DE. Los inhibidores de la 5- $\alpha$  reductasa (5-ARIs) y los medicamentos neuropsiquiátricos figuraron en 2.823 (46%) y 2.442 (40%) de estos informes, respectivamente. Siete

medicamentos tuvieron razones de notificación proporcional altas, y la finasterida y la dutasterida tuvieron los PRR más altos: 110,03 (103,14-117,39) y 9,40 (7,83-11,05) respectivamente. Los otros medicamentos se utilizan en una amplia variedad de campos médicos como la cardiología, la dermatología y la inmunología.

**Implicaciones clínicas.** Los médicos deben estar familiarizados con estos medicamentos y entender sus respectivos mecanismos de acción para poder aconsejar a los pacientes de forma adecuada y mejorar su calidad de vida.

**Fortalezas y limitaciones del estudio.** La mayor fortaleza del estudio es el gran tamaño de la muestra y que capta las tendencias farmacológicas a nivel nacional.

Se carece de datos cuantitativos y comparativos procedentes de la "práctica clínica" para los medicamentos que se asocian a la DE con mayor frecuencia. La limitación es que el número de eventos informados no establece causalidad y no se puede utilizar para calcular las tasas de incidencia de DE.

**Conclusión.** En una base de datos nacional de farmacovigilancia, los 5-ARIs y los medicamentos neuropsiquiátricos fueron los que más informes generaron de DE como efecto adverso. Hubo muchos otros medicamentos que se utilizan en una variedad de campos médicos que también se asociaron con la DE.

**Incontinencia urinaria inducida por fármacos (Drug-induced urinary incontinence)***Worst Pills, Best Pills Newsletter* septiembre 2022Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022;25(4)*

**Tags: incontinencia urinaria, fármacos para el ritmo cardíaco anormal, inhibidores de la ECA, alfabloqueantes, antihistamínicos de primera generación, antipsicóticos, benzodiazepinas, descongestionantes, diuréticos (píldoras de agua), relajantes musculares, analgésicos opiáceos, medicamentos para la vejiga hiperactiva, medicamentos para la enfermedad de Parkinson, antidepresivos tricíclicos**

La incontinencia urinaria, es decir, la pérdida involuntaria de orina de la vejiga, es un problema muy frecuente, especialmente entre los adultos mayores y las mujeres. Se calcula que hasta un tercio de los hombres mayores de 65 años y más de la mitad de las mujeres mayores de 59 tienen algún grado de incontinencia urinaria [1, 2].

La incontinencia urinaria suele limitar las actividades de las personas y afecta negativamente la calidad de vida [3]. Este problema puede ocasionar depresión y ansiedad, problemas para trabajar y aislamiento social [4].

La incontinencia urinaria se desarrolla por muchas razones, a menudo por problemas estructurales en los músculos y nervios que controlan la función de la vejiga. Es importante destacar que numerosos medicamentos, tanto de venta con prescripción como sin ella, pueden provocar o agravar la incontinencia urinaria. Saber qué medicamentos prescritos o recomendados por su médico causan incontinencia urinaria le permitirá tomar medidas para prevenir o minimizar este efecto adverso, frecuente y preocupante, de los medicamentos.

**Tipos de incontinencia urinaria**

Hay tres tipos principales de incontinencia urinaria

- incontinencia urinaria de urgencia
- incontinencia urinaria de esfuerzo; e
- incontinencia urinaria por rebosamiento.

La incontinencia urinaria de urgencia se produce cuando una persona tiene una necesidad repentina e incontrolable de orinar y tiene dificultades para llegar al baño antes de que la orina salga accidentalmente de la vejiga [5, 6]. Este es el tipo más frecuente de incontinencia urinaria en los hombres [7]. Muchos pacientes con incontinencia urinaria de urgencia tienen el síndrome de la vejiga hiperactiva [8], que se debe a contracciones involuntarias de los músculos de la vejiga, incluso cuando la cantidad de orina en la vejiga es baja [9].

La incontinencia urinaria de esfuerzo se produce en ausencia de contracciones de la vejiga cuando se ejerce una mayor presión externa sobre la misma, como al hacer ejercicio, toser, estornudar o levantar objetos pesados [10, 11] y se debe, entre otras cosas, al funcionamiento inadecuado del músculo de la uretra, que normalmente mantiene la vejiga cerrada y se relaja durante la micción.

La incontinencia urinaria por rebosamiento, que es menos frecuente que los dos primeros tipos de incontinencia urinaria, se produce cuando la orina queda retenida en la vejiga por micción incompleta [12]. Ésta se puede deber a un bloqueo parcial de la salida de la orina de la vejiga debido al agrandamiento de la próstata o al estrechamiento de la uretra y por una contracción inadecuada de los músculos de la pared de la vejiga debido a afecciones neurológicas como la neuropatía periférica por diabetes o una lesión de la médula espinal [13].

**Medicamentos**

Los medicamentos pueden causar o exacerbar la incontinencia urinaria por sus efectos sobre los nervios o los músculos que controlan la función de la vejiga [14]. En concreto, ciertos medicamentos pueden hacer una o más de las siguientes cosas

- Relajar los músculos de la uretra que normalmente mantienen la vejiga cerrada
- Aumentar las contracciones de los músculos de la vejiga
- Provocar retención de orina (vaciado incompleto de la vejiga) al disminuir las contracciones de los músculos de la vejiga o aumentar las contracciones de los músculos de la uretra

Otros fármacos pueden causar incontinencia urinaria al alterar la función cognitiva, lo que puede provocar confusión o somnolencia, o al aumentar la producción de orina por los riñones [15].

La lista de fármacos que se han relacionado con la incontinencia urinaria es larga (ver ejemplos en el cuadro a continuación) e incluye los siguientes [16]:

- ciertos medicamentos para tratar los ritmos cardíacos anormales
- alfabloqueantes utilizados para tratar la hipertensión (presión arterial alta) y/o la hipertrofia prostática benigna (agrandamiento)
- inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), utilizados para tratar la hipertensión y la insuficiencia cardíaca
- antihistamínicos de primera generación para el tratamiento de las alergias
- antipsicóticos
- sedantes benzodiazepínicos
- descongestionantes
- diuréticos (píldoras de agua) para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y otras enfermedades que provocan sobrecarga de líquidos e hinchazón
- relajantes musculares
- analgésicos opiáceos
- medicamentos para tratar la vejiga hiperactiva
- medicamentos anticolinérgicos para tratar la enfermedad de Parkinson
- antidepresivos tricíclicos

**Ejemplos de medicamentos que pueden causar o agravar la incontinencia urinaria**

<b>Categoría Terapéutica</b>	<b>Nombre genérico del medicamento (Marca(s))</b>
Fármacos para el ritmo cardíaco anormal	disopiramida (Norpace)* flecainida (sólo genérico)
Inhibidores de la ECA	benazepril (Lotensin, Lotensin HCT, †Lotrel†)* captopril (sólo genérico)* enalapril (Epaned, Vasoretic, † Vasotec)* lisinopril (Qbrelis, Zestoretic, † Zestril)* moexipril (sólo genérico)* quinapril (Accupril, Accuretic†)* ramipril (Altace)*
Alfabloqueantes	alfuzosina (Uroxatral)* doxazosina (Cardura)* silodosina (Rapaflo)* tamsulosina (Flomax, Jalyn†)* terazosina (sólo genérico)*
Antihistamínicos de primera generación	clorfeniramina (Advil Allergy and Congestion Relief, †** Advil Allergysinus†** y otros) ciproheptadina (sólo genérico) difenhidramina (Advil PM, † Aleve PM, †Benadryl) hidroxizina (Vistaril)
Antipsicóticos	clorpromazina (sólo genérico)* clozapina (Clozaril, Versacloz)* flufenazina (sólo genérico)* risperidona (Risperdal)*
Benzodiacepinas	clordiazepóxido (Librax, † Librium)** diazepam (Valium)** flurazepam (sólo genérico)** lorazepam (Ativan, Loreev XR)** temazepam (Restoril)** triazolam (Halcion)**
Descongestionantes	fenilefrina (Advil Allergy and Congestion Relief, † Advil Congestion Relief†)** pseudoefedrina (Allegra-D 12 horas Alergia y Congestión, †Claritin-D, † Mucinex D, † Sudafed 12 horas y otros)**
Diuréticos (píldoras de agua)	bumetanida (Bumex)* furosemida (Lasix)* espironolactona (Aldactazida, †** Aldactone, * Carospir*)
Relajantes musculares	baclofeno (Fleqsuvy, Lyvispah, Ozobax)* ciclobenzaprina (Amrix, Flexeril)** orfenadrina (Orphengestic†)** tizanidina (Zanaflex)*
Analgésicos opiáceos	fentanilo (Actiq, Fentora, Lazanda, Subsys)* hidrocodona (Anexsia, † Hycodan, †*Hysingla ER) hidromorfona (Dilaudid) meperidina (sólo genérico)* morfina (MS Contin) oxicodona (Oxaydo, Oxycontin, Percocet, † Roxicodone y otros)*
Medicamentos para la vejiga hiperactiva	darifenacina (sólo genérico)* fesoterodina (Toviaz)* oxibutinina (Ditropan XI, Gelnique, Oxytrol, Oxytrol para mujeres)* solifenacina (Vesicare)* tolterodina (Detrol)*
Medicamentos para la enfermedad de Parkinson	benztropina (sólo genérico)** trihexifenidilo (sólo genérico)**
Antidepresivos tricíclicos	amitriptilina (sólo genérico)* clomipramina (Anafranil)* desipramina (Norpramin)* doxepina (Silenor)** imipramina (Tofranil)** , nortriptilina (Pamelor)*

†Medicamento de marca combinado que contiene uno o más ingredientes activos.

\*Designado como de "Uso Limitado" por Worst Pills, Best Pills News

\*\*Designado como "No usar" por Worst Pills, Best Pills News

**Lo que puede hacer**

Si sufre incontinencia urinaria, revise todos sus medicamentos con su médico para determinar si alguno de ellos puede estar contribuyendo a su problema. Si está tomando un fármaco que puede causar o agravar la incontinencia urinaria, su médico puede recomendarle que reduzca la dosis del fármaco o que cambie a un medicamento diferente. No deje de tomar ningún medicamento recetado sin hablar primero con su médico. Tenga en cuenta que otros fármacos no mencionados en este artículo, así como el alcohol y la cafeína, pueden exacerbar o causar incontinencia urinaria.

**Referencias**

1. Clemens JQ. Urinary incontinence in men. *UpToDate*. Updated January 3, 2022.
2. Lukacz ES. Female urinary incontinence: Evaluation. *UpToDate*. Updated April 6, 2022.
3. Clemens JQ. Urinary incontinence in men. *UpToDate*. Updated January 3, 2022.
4. Lukacz ES. Female urinary incontinence: Evaluation. *UpToDate*. Updated April 6, 2022.

5. Clemens JQ. Urinary incontinence in men. *UpToDate*. Updated January 3, 2022.
6. Lukacz ES. Female urinary incontinence: Evaluation. *UpToDate*. Updated April 6, 2022.
7. Clemens JQ. Urinary incontinence in men. *UpToDate*. Updated January 3, 2022.
8. *Ibid*.
9. Mayo Clinic. Overactive bladder. May 3, 2022. <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/overactive-bladder/symptoms-causes/dxc-20311824>. Accessed June 22, 2022.
10. Clemens JQ. Urinary incontinence in men. *UpToDate*. Updated January 3, 2022.
11. Lukacz ES. Female urinary incontinence: Evaluation. *UpToDate*. Updated April 6, 2022.
12. Clemens JQ. Urinary incontinence in men. *UpToDate*. Updated January 3, 2022.
13. *Ibid*.
14. Drug-induced urinary incontinence. *Prescrire International*. July 2015;24(162):181-183.
15. *Ibid*.
16. Lukacz ES. Female urinary incontinence: Evaluation. *UpToDate*. Updated April 6, 2022.

**Olor corporal anormal causado por medicamentos**

*Rev Prescrire* 2022; 31 (239): 187-189

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2022;25(4)

**Tags:** hiperhidrosis, antidepresivos tricíclicos, los inhibidores “selectivos” de la recaptación de serotonina, ISRS, fluoxetina, paroxetina, inhibidores de la recaptación de la noradrenalina y la serotonina (IRNS), venlafaxina, topiramato, pregabalina, gabapentina, baclofeno, opioides, fentanilo, metadona, codeína, inhibidores de la colinesterasa, inhibidores de la bomba de protones, aspirina, zidovudina, omeprazol

● Cuando un paciente desarrolla un olor corporal anormal, puede ser útil considerar si se pudiera deber a la medicación y, si es apropiado, discontinuarla o reemplazarla; si no conviene hacerlo, se pueden sugerir medidas adicionales de higiene.

Todas las personas tienen un olor corporal especial. Varía según la edad, la temperatura, las prácticas de higiene, las emociones (tales como el estrés o el dolor), el ejercicio físico, la dieta y el uso de productos como las especias, el alcohol y el tabaco. El olor corporal se puede modificar con algunos productos cosméticos. La percepción del olor corporal es subjetiva y, por lo tanto, se percibe como agradable o desagradable según el criterio personal [1-4]. Algunos medicamentos pueden modificar el olor corporal mediante diferentes mecanismos. Este artículo analiza los datos principales obtenidos en nuestra revisión exhaustiva de la literatura.

**Medicamentos que aumentan la sudoración o modifican la composición del sudor**

La sudoración excesiva (hiperhidrosis) puede alterar el olor corporal de una persona porque modifica la cantidad de los compuestos olorosos de la microbiota de la piel, que tienden a prosperar en un ambiente húmedo.

**Simpaticomiméticos.** Los medicamentos simpaticomiméticos como la *adrenalina*, las anfetaminas, la *pseudoefedrina* y el *tramadol*, que estimulan principalmente a los receptores adrenérgicos alfa 1, aumentan la sudoración [5].

**Psicotrópicos.** Varios psicotrópicos aumentan la secreción de sudor, por ejemplo: los antidepresivos tricíclicos, los inhibidores “selectivos” de la recaptación de serotonina (ISRS) (*fluoxetina*, *paroxetina*) y los inhibidores de la recaptación de la noradrenalina y la serotonina (IRNS) (como la *venlafaxina*); el antiepiléptico *topiramato*; algunos gabapentinoides (*pregabalina* y *gabapentina*); el *baclofeno*, un análogo del ácido gamma-aminobutírico (GABA) que se usa sobre todo para tratar el alcoholismo; opioides (*fentanilo*, *metadona*, *codeína*); y los inhibidores de la colinesterasa [6-10].

**Y, en algunos casos, también la aspirina y los IBP, etc.** Una variedad de medicamentos puede causar hiperhidrosis, por ejemplo: la *aspirina*; la zidovudina, un antirretroviral; los betabloqueantes (*atenolol*, *propranolol*, etc.); y los inhibidores de la bomba de protones (IBP) (*omeprazol*) [6,8,10,11]. Se informó que dos adultos con dermatitis atópica tratados con *dupilumab* — un anticuerpo monoclonal contra la interleucina 4 y la interleucina 13— presentaron sudoración excesiva y olor corporal desagradable [12].

Las inyecciones de *toxina botulínica tipo A* que se usan para tratar la hiperhidrosis axilar pueden causar hiperhidrosis en otras partes del cuerpo y pueden provocar que la piel tenga un olor anormal [8].

**Medicamentos que actúan sobre los sistemas hormonales.** Los sofocos, que ocurren, por ejemplo, durante la menopausia, se asocian a un aumento de la sudoración [13]. Algunos compuestos orgánicos volátiles surgen de cambios hormonales o metabólicos [1].

Los medicamentos que actúan sobre los sistemas hormonales pueden provocar sofocos: los agonistas-antagonistas de los receptores del estrógeno como el *raloxifeno*; los inhibidores de la aromataza como el *anastrozol*; los antagonistas del estrógeno

como el *tamoxifeno*; los agonistas de la gonadorelina como la *leuprorelina*; y los antiandrógenos no esteroideos como la *nilutamida* [8,13,14].

La sobredosis por *levotiroxina* puede causar sudoración y sofocos [10].

### Medicamentos que modifican el aliento

Un aliento anormal a menudo tiene una causa oral o gastrointestinal.

**Nicotina, agonistas GLP-1 (miméticos de las incretinas), micofenolato, etc.: eructos.** Algunos medicamentos interfieren con el tránsito gastrointestinal y pueden causar eructos, lo que altera el aliento. Algunos ejemplos son: la *nicotina*; los agonistas del péptido-1 similares al glucagón (GLP-1) (miméticos de las incretinas); los inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF); el *micofenolato*; y los inhibidores de la proteasa del VIH.

También se ha informado que el uso de las cápsulas de *aceite esencial de menta* para tratar algunos trastornos intestinales leves provoca eructos [8,9,15].

**Medicamentos que reducen la producción de saliva.** Algunas enfermedades, factores ambientales y medicamentos pueden provocar sequedad bucal (xerostomía), por diferentes mecanismos. Esto puede alterar la composición de la microbiota oral y por ende el olor bucal.

Algunos medicamentos, como los antineoplásicos, pueden dañar las glándulas salivales.

Los medicamentos que tienen efectos antimuscarínicos pueden causar xerostomía. Algunos ejemplos son: los antidepresivos *duloxetina* e *imipramina*; la *oxibutinina* (que se usa para la incontinencia urinaria); el *glicopirronio* (que se usa para tratar la sialorrea); y algunos neurolépticos. Los simpaticolíticos como los bloqueantes alfa, algunos neurolépticos y los medicamentos de acción central para bajar la presión arterial reducen la producción de saliva [16-18].

Los analgésicos opioides como el *tramadol*, el *fentanilo* y la *buprenorfina*, y los antiarreicos opioides como la *loperamida* también reducen la producción de saliva [8,16].

El *bupropión* inhibe la recaptación de las catecolaminas, pero, a pesar de sus efectos simpaticomiméticos, también causa una xerostomía considerable [18].

**Medicamentos que aumentan la producción de saliva.** Los simpaticomiméticos aumentan la producción de saliva y de sudor. El babeo y la maceración de la saliva pueden crear un olor desagradable.

Algunos medicamentos con efectos colinérgicos, incluyendo los inhibidores de la colinesterasa que se usan para tratar la enfermedad de Alzheimer y la *pilocarpina*, pueden provocar una producción abundante de saliva fluida [7].

Algunos neurolépticos, incluyendo la *clozapina* y la *risperidona*, pueden aumentar el flujo de saliva [7].

**Medicamentos que alteran la microbiota oral.** Los enjuagues bucales que tienen antisépticos como la *clorhexidina* o la *hexetidina* modifican la microbiota de la cavidad bucal, posiblemente contribuyendo a la proliferación de algunas bacterias u hongos [19].

### Medicamentos que son olorosos o producen compuestos olorosos

Algunos medicamentos son de por sí olorosos o, una vez dentro del organismo, producen compuestos olorosos, que se eliminan por el sudor o el aliento.

**Antimuscarínicos, antidepresivos, litio, disulfiram, etc.** Varios medicamentos pueden provocar halitosis de esta manera, incluyendo: los antifúngicos *voriconazol*, *griseofulvina* y *metronidazol*; el corticoesteroide *beclometasona*; los antineoplásicos que dañan las células epiteliales; los aminotioles como la *mercaptamina* (que también se conoce como *cisteamina*); el *litio*; los bifosfonatos; y algunos diuréticos [20,21].

El *disulfiram* modifica el olor del sudor y el aliento al inhibir la aldehído deshidrogenasa, una enzima que metaboliza el acetaldehído, metabolito del alcohol [22].

Se ha informado olor a pescado después de haber tomado *levocarnitina*, un medicamento que se usa para tratar la deficiencia sistémica o muscular de carnitina y los trastornos del metabolismo de los ácidos grasos. La *levocarnitina* se transforma en trimetilamina, un compuesto oloroso que se excreta en el sudor o el aliento [8,23,24]. Se informó el mismo olor con la *betaína* para tratar la homocistinuria, un trastorno del metabolismo de la metionina (un aminoácido esencial que contiene sulfuro) [9].

El *fenilbutirato de sodio* y el *fenilbutirato de glicerol*, que se usan para tratar trastornos raros del ciclo de la urea, pueden provocar un olor corporal desagradable causado por su metabolito activo, el fenilacetato [25,26].

Un metabolito del *brivaracetam* tiene un olor sulfuroso, similar al de la orina que se excreta después de haber comido espárragos [27].

### Compuestos que se derivan de la fauna o de la microbiota.

Algunos suplementos dietéticos contienen sustancias olorosas como aceite de pescado o compuestos orgánicos que contienen sulfuro, como el dimetilsulfóxido (DMSO), un solvente que a veces se usa como excipiente, o compuestos que alteran el aliento, como el selenio y la vitamina E [21].

Algunos aceites esenciales que se aplican en la piel o se inhalan alteran el olor corporal, sobre todo los que contienen *levomentol*, *alcanfor* o *aceite de eucalipto* [8].

A veces se consume ajo porque reduce la presión arterial. Los compuestos sulfurosos del ajo le dan un olor característico al aliento y al sudor [28].

### Alteración de la composición de la microbiota de la piel

Se sabe que las bacterias de la piel cumplen una función importante en generar el olor corporal humano al actuar sobre los

compuestos del sudor y las células muertas. La diversidad bacteriana varía según la parte del cuerpo, la temperatura, la humedad y los lípidos presentes. En la microbiota de la piel, se han identificado más de 300 especies de estreptococos, estafilococos y corinebacterias. Por ejemplo, las especies de corinebacterias aerobias parecen producir compuestos olorosos al metabolizar los derivados de los esteroides, algunos ácidos grasos, derivados o compuestos sulfurosos con un grupo de alcoholes [5,6].

Los antibióticos, antisépticos y antifúngicos de uso tópico o por otras vías pueden alterar la microbiota de la piel y, por ende, el olor corporal.

### En la práctica

El olor corporal anormal puede tener consecuencias sociales, psicológicas o de otra índole. Los profesionales de la salud pueden ayudar al paciente y a quienes los rodean a evaluar la posibilidad de que se deba a la medicación. Hay muchas opciones que se pueden considerar, y se tienen que evaluar sus ventajas y desventajas: se podría descontinuar el medicamento en cuestión y reemplazarlo con un tratamiento diferente, o se podría continuar el tratamiento, incrementar las medidas higiénicas y aceptar que pueda haber algún olor residual que se puede cubrir con cosméticos.

### Revisión bibliográfica y metodología

Nuestra revisión bibliográfica se basó en un escrutinio prospectivo continuo en la biblioteca de *Prescrire* de los contenidos de las publicaciones internacionales más importantes y en la consulta sistemática de los recursos de farmacología clínica *Martindale: Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica* y *Stockley: Interacciones Farmacológicas*. También investigamos en *Embase* (1996- semana 2 de 2022), *Medline* (1946- semana 2 de enero de 2022) y en las bases de datos de citas aparecidas en forma electrónica antes de su aparición impresa, citas en proceso de ser incluidas y citas no indexadas de Medline), y los sitios de internet de las agencias reguladoras de Francia, Europa y EE UU (ANSM, EMA, FDA) hasta el 20 de enero de 2022. Esta revisión bibliográfica se preparó utilizando la metodología estándar de *Prescrire*, que incluye la verificación de la elección de los documentos y su análisis, revisión externa y varios controles de calidad.

- Shirasu M and Touhara K "The scent of disease: volatile organic compounds of the human body related to disease and disorder" *J Biochem* 2011; 150 (3): 257-266.
- Fleury J and Guillet G "Les bromidroses et leur prise en charge" *Ann Dermatol Venerol* 2012; 139: 404-408.
- Smeets MAM et al. "Chemical fingerprints of emotional body odor" *Metabolites* 2020; 10 (84): 25 pages.
- Miller JL et al. "Bromhidrosis" *UpToDate*. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) accessed 3 December 2021: 18 pages.
- Prescrire Rédaction "Fiche M2. Les sympathomimétiques en bref" *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2022.
- Prescrire Rédaction "L'hyperhidrose localisée primaire Un trouble parfois très gênant" *Rev Prescrire* 2005; 25 (260): 296-299.
- "Hyperhidrosis". In: "Martindale The Complete Drug Reference" The Pharmaceutical Press, London. [www.medicinescomplete.com](http://www.medicinescomplete.com) accessed 3 December 2021: 6 pages.
- ANSM "RCP-Lévocarnil" 20 October 2020 + "RCP-Nicorette" 11 February 2021 + "RCP-Vicks Vaporub" 21 May 2021 + "RCP-Neurontin 100 mg" 9 July 2021 + "RCP Botox" 11 May 2021 + "RCP-Eligard" 9 June 2021 + "RCP-Baclocur" 18 November 2021 + "RCP-Anandron" 18 March 2021 + "RCP-Monoalgic LP" 20 February 2020: 94 pages.
- European Commission "SPC-Cystadane" 23 April 2020 + "SPC-Ozempic" 22 March 2021 + "SPC-Sutent" 9 November 2021 + "SPC-Cellcept" 18 February 2021 + "SPC-Invirase" 31 July 2019 + "SPC-Byetta" 11 January 2021.
- Prescrire Rédaction "Anticholinestésiques" + "Bétabloquants: aténolol, propranolol, etc." + "lévothyroxine" *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2022.
- Prescrire Rédaction "Inhibiteurs de la pompe à protons: oméprazole, etc." *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2022.
- Rowane M et al. "Something to sweat about: two cases of dupilumab-induced hyperhidrosis and bromhidrosis" *Allergy Rhinol* 2020; 11: 1-4.
- Prescrire Rédaction "Troubles liés à la ménopause" *Premiers Choix Prescrire*, updated June 2020: 6 pages.
- Prescrire Editorial Staff "Endocrine disrupting drugs: their main effects on human hormone systems" *Prescrire Int* 2021; 30 (225): 98-99.
- Prescrire Editorial Staff "Peppermint essential oil (Colpermin<sup>®</sup>) and non-serious intestinal disorders" *Prescrire Int* 2020; 29 (216): 158.
- Prescrire Rédaction "Fiche E14d. Sécheresses buccales médicamenteuses" *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2022.
- Prescrire Rédaction "Fiche M1. Le syndrome atropinique" *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2022.
- Prescrire Rédaction "Bupropione" *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2022.
- Prescrire Rédaction "Petites plaies de la bouche (chez les adultes)" *Rev Prescrire* 2008; 28 (301): 846-847.
- Kapoor U et al. "Halitosis: current concepts on etiology, diagnosis and management" *Eur J Dent* 2016; 10 (2): 292-300.
- Mortazavi H et al. "Drug-related halitosis: a systematic review" *Oral Health Prev Dent* 2020; 18 (3): 399-408.
- Prescrire Rédaction "Disulfiram" *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2022.
- Prescrire Rédaction "Les copies du mois Lévocarnitine buvable et injectable: uniquement pour des déficits rares" *Rev Prescrire* 2009; 29 (314): 901.
- "Fish odour syndrome". In: "Martindale The Complete Drug Reference" The Pharmaceutical Press, London. [www.medicinescomplete.com](http://www.medicinescomplete.com) accessed 24 August 2021: 1 page.
- Prescrire Editorial Staff "Sodium phenylbutyrate coated granules (Pheburane<sup>®</sup>). Defective urea synthesis: a welcome formulation" *Prescrire Int* 2015; 24 (157): 35-36.
- Prescrire Rédaction "Phénylbutyrate de glycérol (Ravicti<sup>®</sup>) et déficits de la synthèse de l'urée" *Rev Prescrire* 2019; 39 (428): 418-419.
- Zahnert F et al. "Sulphuric body odor under therapy with Brivaracetam" *Seizure* 2018; 63: 91-92.

28. Prescrire Rédaction “Ail en traitement de l’hypertension artérielle: quelques données favorables à court terme” Rev Prescrire 2010; 30 (316): 127.

### Gran estudio confirma que algunos antipsicóticos elevan el riesgo de cáncer de mama

(Some Antipsychotics Elevate Breast Cancer Risk, a Large Study Confirms)

Worst Pills, Best Pills Newsletter julio 2022

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022;25(4)

**Tags: antipsicóticos, cáncer de mama, propensión alta a elevar prolactina, clorpromazina, flufenazina, haloperidol, loxapina, molindona, paliperidona, perfenazina, pimozida, proclorperazina, risperidona, tioridazina, trifluoperazina, propensión media a elevar prolactina, iloperidona, lurasidona, olanzapina.**

Muchos antipsicóticos bloquean la dopamina, un mensajero químico del cerebro conocido como neurotransmisor.[1] La inhibición de la dopamina no sólo afecta a las emociones y los pensamientos, sino que también promueve la liberación de la hormona prolactina por la glándula pituitaria (una estructura del tamaño de un guisante situada en la base del cerebro) [2]. La prolactina estimula las células mamarias para que proliferen y produzcan leche [3, 4].

Los estudios observacionales han encontrado que el aumento de los niveles de prolactina se asocia con un mayor riesgo de cáncer de mama [5]. El cáncer de mama es el más frecuente entre las mujeres. En 2018, hubo más de 250.000 nuevos casos de cáncer de mama femenino y 42.000 muertes relacionadas con el cáncer de mama en EE UU [6].

Muchos estudios han sugerido que el riesgo de cáncer de mama, por elevación de la prolactina, aumenta con el consumo de antipsicóticos, pero los resultados fueron mixtos y justificaron una investigación más rigurosa.

Un reciente y amplio estudio observacional ha aportado evidencia más sólida de que ciertos antipsicóticos aumentan el riesgo de cáncer de mama.

#### El nuevo estudio observacional [7]

El nuevo estudio, que se publicó en el número de enero/febrero de 2022 en la revista *Journal of Clinical Pharmacology*, se basó en un análisis de las facturas a los seguros comerciales y al programa Medicaid que tenía como objetivo evaluar si había una relación entre el uso de antipsicóticos y la aparición posterior de nuevos casos de cáncer de mama.

Los investigadores clasificaron a todos los antipsicóticos de su base de datos como de alta, media o baja propensión a causar una elevación de la prolactina (ver cuadro, abajo).

Los investigadores analizaron los datos de los datos de las facturas a los seguros emitidas durante 10 años (de 2007 a 2016), correspondientes a la atención médica de más de 150 millones de pacientes con seguro privado y 20 millones de pacientes beneficiarias de Medicaid en EE UU. Los investigadores seleccionaron una submuestra de 540.737 mujeres que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión: 12 meses de inscripción ininterrumpida en un seguro antes de recibir la primera prescripción de un antipsicótico o de un medicamento para tratar las convulsiones o el trastorno bipolar para el grupo comparador,

no tener antecedentes de cáncer de mama y tener entre 18 y 64 años. Los medicamentos comparadores se seleccionaron porque se utilizan para tratar enfermedades psiquiátricas o neurológicas pero no causan elevaciones de prolactina.

#### Propensión de los antipsicóticos a causar un aumento de la prolactina

Nivel de propensión	Nombre genérico	Marca(s) †
Alta	clorpromazina*	Sólo genérico
	flufenazina*	Sólo genérico
	haloperidol*	Sólo genérico
	loxapina	Sólo genérico
	molindona*	Sólo genérico
	paliperidona*	Invega
	perfenazina*	Sólo genérico
	pimozida	Sólo genérico
	proclorperazina*	Procomp
	risperidona*	Risperdal
	tioridazina**	Sólo genérico
	trifluoperazina*	Sólo genérico
Media	iloperidona**	Fanapt
	lurasidona*	Latuda
	olanzapina*	Zyprexa
Baja	aripiprazol*	Abilify
	asenapina*	Saphris
	brexpiprazol*	Rexulti
	cariprazina*	Vraylar
	clozapina*	Clozaril, Versacloz
	quetiapina*	Seroquel
	ziprasidona**	Geodon

†Las marcas de productos combinados se excluyeron y sólo se incluyeron los productos de marca administrados vía oral.

\*Designados como de “Uso Limitado” por Worst Pills, Best Pills News

\*\*Designado como “No Usar” por Worst Pills, Best Pills News

Entre las 540.737 incluidas en el estudio, los investigadores identificaron a 914 mujeres (0,2%) que desarrollaron cáncer de mama invasivo durante el periodo de observación. Las mujeres expuestas a antipsicóticos con alta propensión a elevar la prolactina tuvieron un riesgo estadísticamente significativo del 62% de desarrollar cáncer de mama, en comparación con las tratadas con medicamentos comparadores y las mujeres expuestas a antipsicóticos con propensión media a elevar la prolactina tuvieron un riesgo estadísticamente significativo del 54%. Las mujeres expuestas a fármacos con baja propensión a elevar la prolactina no vieron incrementado su riesgo de cáncer de mama. Estos análisis se ajustaron en función de la dosis

acumulada del fármaco, la edad y otros factores de riesgo de cáncer de mama, como el tabaquismo, el abuso de alcohol y la obesidad.

### Lo que puede hacer

Tenga en cuenta que ciertos antipsicóticos pueden aumentar el riesgo de cáncer de mama, aunque el aumento absoluto del riesgo es bajo. Si está en tratamiento a largo plazo con un antipsicótico con propensión alta o media a causar niveles elevados de prolactina y tiene un alto riesgo de cáncer de mama por otros factores, hable con su médico sobre si debe cambiar a un antipsicótico con una baja propensión a causar niveles elevados de prolactina.

Por último, pregunte a su médico sobre las pruebas de detección del cáncer de mama, que generalmente se recomiendan cada dos años para las mujeres mayores de 50 años [8].

### Referencias

1. Snyder PJ. Causes of hyperprolactinemia. *UpToDate*. October 29, 2021.
2. Rahman T, Sahrman JM, Olsen MA, et al. Risk of breast cancer with prolactin elevating antipsychotic drugs: an observational study of US women (ages 18-64 Years). *J Clin Psychopharmacol*. 2022;42(1):7-16.

3. Redman B, Kitchen C, Johnson KW et al. Levels of prolactin and testosterone and associated sexual dysfunction and breast abnormalities in men with schizophrenia treated with antipsychotic medications. *J Psychiatr Res*. 2021 Nov;143:50-53.
4. Wu Z, Li Q, Yang S, et al. Energy deprivation-induced AMPK activation inhibits milk synthesis by targeting PrLR and PGC-1 $\alpha$ . *Cell Commun Signal*. 2022 Mar 5;20(1):25.
5. Rahman T, Sahrman JM, Olsen MA, et al. Risk of breast cancer with prolactin elevating antipsychotic drugs: an observational study of US women (ages 18-64 Years). *J Clin Psychopharmacol*. 2022;42(1):7-16.
6. U.S. Cancer Statistics Working Group. U.S. Cancer Statistics Data Visualizations Tool, based on 2020 submission data (1999-2018): U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention and National Cancer Institute; [www.cdc.gov/cancer/dataviz](http://www.cdc.gov/cancer/dataviz), released in June 2021. Accessed April 20, 2022.
7. Rahman T, Sahrman JM, Olsen MA, et al. Risk of breast cancer with prolactin elevating antipsychotic drugs: an observational study of US women (ages 18-64 Years). *J Clin Psychopharmacol*. 2022;42(1):7-16.
8. U.S. Preventive Services Task Force. Final recommendation statement: Breast cancer: Screening. January 11, 2016. <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/recommendation/breast-cancer-screening>. Accessed May 6, 2022.

### Miocarditis: una de las caras de la cardiotoxicidad resultante del uso de medicamentos contra el cáncer

(*Miocardite: uma das faces da cardiotoxicidade decorrente do uso de antineoplásicos*)

Mônica Regina Hosannah Silva e Silva, Paula Rita Leite da Silva, João Marcos Bemfica Barbosa Ferreira  
*Revista Eletrônica Acervo Saúde (REAS)*, 2022; 15(9) | DOI: <https://doi.org/10.25248/REAS.e10835.2022>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022;25(4)*

**Tags:** quimioterapia, inmunoterapia, cardiotoxicidad, miocarditis, cáncer, oncología

### Resumen

**Objetivo:** Describir, a partir de la literatura científica, la miocarditis como cardiotoxicidad resultante del uso de quimioterapia e inmunoterapia en pacientes oncológicos.

**Métodos:** Estudio integrador de revisión bibliográfica de carácter cualitativo con enfoque descriptivo exploratorio. Se utilizaron las siguientes bases de datos Scielo, Pubmed y Scopus. El análisis de datos incluyó análisis previo, exploración de materiales y procesamiento de datos. Después del análisis crítico, los estudios fueron seleccionados para análisis y análisis para la definición y composición de las categorías analíticas que respondieron a la pregunta norte de la pregunta.

**Resultados:** Se encontraron 10 artículos consistentes con nuestro objetivo. Tanto la quimioterapia como la inmunoterapia se consideran tratamientos que a menudo causan cardiotoxicidad en pacientes con cáncer.

**Consideraciones finales:** Fue posible considerar los principales puntos de relación entre la oncología quimioterapéutica e inmunoterapéutica y los efectos cardiovasculares. La cardiotoxicidad es uno de los eventos adversos más significativos durante el tratamiento del cáncer, siendo responsable de las complicaciones en los pacientes oncológicos. La miocarditis ha surgido como una toxicidad grave asociada al tratamiento antineoplásico, aunque al parecer no presenta casos frecuentes.

### Inmunoestimulantes inhibidores de los puntos de control inmunitario: miastenia grave

*Rev Prescrire* 2022; 31 (238): 159

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022;25(4)*

**Tags:** cemiplimab, nivolumab, pembrolizumab, Keytruda, inhibidores de la PD-1, atezolizumab, Tecentrig, avelumab, Bavencio, durvalumab, imfinzi, inmunoestimulantes inhibidores de la PD-L1, ipilumab, Yervoy, tremelimumab

En un análisis de 355 casos de miastenia grave atribuida a inhibidores de los puntos de control inmunitario —un conjunto de medicamentos con propiedades inmunoestimulantes—, los

primeros síntomas aparecieron a los pocos días o algunos meses desde el comienzo de la exposición. Algunos casos fueron mortales.

Los inhibidores de los puntos de control inmunitario son inmunoestimulantes de diferentes subtipos: el *cemiplimab* (Libtayo), el *nivolumab* (Opdivo) y el *pembrolizumab* (Keytruda) son inhibidores de la PD-1 que se unen al receptor PD-1 (muerte

programada 1); el *atezolizumab* (Tecentriq), el *avelumab* (Bavencio) y el *durvalumab* (Imfinzi) son inmunoestimulantes inhibidores de la PD-L1 que se unen al ligando PD-1; y el *ipilumab* (Yervoy) y el *tremelimumab* (a comienzos de 2022 no tiene permiso de comercialización en Europa) son inmunoestimulantes que se unen al antígeno CTLA-4. Estos medicamentos se administran por vía intravenosa para tratar algunos tipos de cáncer. Sus efectos adversos, relacionados con sus efectos inmunoestimulantes, afectan a varios órganos. Algunos de estos efectos se observaron en el primer ensayo clínico de estos medicamentos, mientras que otros se conocieron después de que se empezaran a comercializar [1,2].

Un centro regional de farmacovigilancia francés analizó 355 casos de miastenia grave atribuida a cuatro inhibidores de los puntos de control inmunitario, registrados en la base de datos de farmacovigilancia de la OMS entre 2014 y 2019. Los cuatro medicamentos estudiados fueron *nivolumab*, *pembrolizumab*, *atezolizumab* e *ipilumab*. Los pacientes tenían entre 6 y 90 años (mediana de edad de 70 años), y había el doble de hombres que de mujeres [3].

En 114 casos (34%) se había utilizado un inmunoestimulante para tratar un cáncer de pulmón y en 66 casos (20%) para tratar melanoma; en el resto de los casos no se especificó el motivo del tratamiento.

El período promedio entre la primera exposición y la aparición de los síntomas de miastenia grave fue de 38 días (rango de 2 a 270 días). El medicamento se suspendió en 258 casos (76%) (sin especificar la causa). Setenta y siete de estos pacientes con miastenia grave (23%) murieron, y 48 estuvieron en riesgo de perder su vida (14%) [3].

La mayoría de los pacientes que padecieron miastenia grave no tenían ningún trastorno muscular preexistente. En 25% de los casos también se observó una miositis, y en 20% de los casos, miocarditis [3].

La miastenia grave es un trastorno autoinmune adquirido que afecta la unión neuromuscular, lo que causa debilidad y fatiga de

los músculos esqueléticos. La debilidad muscular fluctúa con el tiempo y puede afectar a un grupo muscular o, con más frecuencia, a varios: ocular, bulbar (orofaríngeos), respiratorio o de las extremidades. Cuando afecta a los músculos respiratorios suele ser grave, con un riesgo de insuficiencia respiratoria mortal. La afectación bulbar grave puede causar disfagia y aspiración accidental [4].

A finales de 2021, el RCP europeo de varios inhibidores de los puntos de control inmunitario mencionaban la miastenia grave y el síndrome miasténico [5].

### En la práctica, actuar rápido para prevenir complicaciones.

Es probable que todos los inhibidores de los puntos de control inmunitario conlleven un riesgo de miastenia grave. El uso simultáneo con otros medicamentos que pueden causar miastenia grave aumenta este riesgo. Los primeros síntomas son inespecíficos, lo que dificulta el diagnóstico temprano. Es importante animar a los pacientes que están recibiendo estos medicamentos a presentarse inmediatamente si experimentan debilidad muscular, y prestar atención si un paciente informa este efecto, porque retirar el medicamento rápidamente puede mejorar el pronóstico [5].

### Selected references from Prescrire's literature search.

1. Prescrire Rédaction "Anti-PCD-1 et anti-PCD-L1: nivolumab, etc." Interactions Médicamenteuses Prescrire 2022.
2. Prescrire Editorial Staff "Immunostimulatory immune checkpoint inhibitors: toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome" *Prescrire Int* 2022; **31** (234): 47.
3. Rouby F et al. "Immune checkpoint inhibitor associated myasthenia: a World Health Organization VigiBase analysis" *Fundam Clin Pharmacol* 2021; **35** (suppl 1): 72-73 (abstract PM-047).
4. Bird SJ et al. "Clinical manifestations of myasthenia gravis" UpToDate. www.uptodate.com accessed 26 October 2021: 13 pages.
5. European Commission "SPC-Opdivo" 19 October 2021: 129 pages + "SPC-Tecentriq" 20 August 2021: 84 pages + "SPC-Yervoy" 24 June 2021: 90 pages + "SPC-Keytruda" 19 October 2021: 201 pages + "SPC-Imfinzi" 19 October 2021: 43 pages + "SPC-Bavencio" 21 January 2021: 51 pages + "SPC-Libtayo" 21 June 2021: 46 pages.

## Corticosteroides intraarticulares: destrucción rápida de la articulación de la cadera

*Rev Prescrire* 2022; 31 (239): 191

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022;25(4)*

**Tags: triamcinolona, prótesis de cadera, dolor de la cadera, corticosteroides, esteroides, cartílago articular**

En 2021, un equipo utilizó la base de datos de un seguro médico y una organización de salud de Hawái, EE UU, para realizar dos estudios epidemiológicos e investigar la asociación entre las inyecciones intraarticulares de corticosteroides en la cadera y la aparición de la enfermedad rápidamente destructiva de la cadera [1].

Un estudio de casos y controles comparó la exposición a las inyecciones intraarticulares de *triamcinolona* en 40 pacientes con artrosis rápidamente destructiva de la cadera y en 717 pacientes que se sometieron a una artroplastia total de cadera por otra indicación (excluyendo las fracturas de la cabeza femoral y las

cirugías de revisión). Los pacientes que padecían osteoartritis rápidamente destructiva de la cadera habían sido expuestos a inyecciones de *triamcinolona* en la articulación de la cadera con una frecuencia ocho veces mayor que los pacientes que no padecían este trastorno, con un riesgo relativo estimado de 8,6 (intervalo de confianza de 95%: 3,3 a 22,3). Este riesgo pareció depender de la dosis y era particularmente marcado después de la inyección de 80 mg o más de *triamcinolona* [1].

En una cohorte de 610 pacientes que habían recibido una o más inyecciones de corticosteroides en la articulación de la cadera, 37 pacientes (5,4%) padecieron la destrucción rápida del cartílago articular. El diagnóstico radiológico se hizo, en promedio, cinco meses después de la inyección [1].

En Hawái, entre 2014 y 2018, el número de inyecciones intraarticulares de dosis altas de corticoesteroides administradas en esos centros de tratamiento descendió [1]. Entre 2015 y 2018, se observó una reducción del número de casos de destrucción rápida del cartílago, por cualquier causa, mientras que el número de reemplazos totales de cadera —sin incluir los casos de artrosis rápidamente destructiva de la cadera— permaneció estable.

**En la práctica**, se sabe que los corticoesteroides causan daño a los tendones y a los huesos [2]. La inyección de corticoesteroides en la articulación de la cadera se utiliza para reducir el dolor y retrasar

la necesidad de un reemplazo de cadera. A pesar de la falta de solidez, estos datos sugieren que, en algunos casos, estas inyecciones pueden causar una rápida exacerbación del trastorno del paciente.

#### Referencias

1. Okike K et al. "Rapidly destructive hip disease following intra-articular corticosteroid injection of the hip" *J Bone Joint Surg Am* 2021; 103 (22): 2070- 2079.
2. Prescrire Rédaction "Corticoïdes voie générale" *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2022.

### Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma): Un fármaco para la atrofia muscular espinal es vinculado a dos muertes por insuficiencia hepática

Kelli Whitlock Burton

*Medscape*, 22 de agosto de 2022

<https://espanol.medscape.com/verarticulo/5909559>

Editado por Salud y Fármacos

Dos pacientes pediátricos que se encontraban en tratamiento con el fármaco de terapia génica **onasemnogene abeparvovec** (*Zolgensma*, *Novartis*) para la **atrofia muscular espinal** murieron de insuficiencia hepática aguda, según un comunicado emitido por el fabricante del fármaco [1].

Los pacientes tenían 4 meses y 28 meses de edad y vivían en Rusia y Kazajistán. Murieron de 5 a 6 semanas después de la infusión de onasemnogene abeparvovec y aproximadamente de 1 a 10 días después del inicio de una reducción gradual de corticosteroides.

Estos son los primeros casos fatales conocidos de insuficiencia hepática aguda asociados con el fármaco, lo cual, señala la compañía, era un efecto secundario conocido incluido en la etiqueta del producto y en una advertencia de recuadro en EE UU.

"Después de dos muertes recientes de pacientes y en consonancia con las autoridades sanitarias, actualizaremos la etiqueta para especificar que se ha notificado una insuficiencia hepática aguda mortal", se indicó en el comunicado.

"Si bien esta es información de seguridad importante, no es una nueva señal de seguridad", agregó.

#### Trastorno genético poco frecuente

La atrofia muscular espinal es un trastorno genético poco común que afecta aproximadamente a 1 de cada 10.000 recién nacidos.

Los pacientes con atrofia muscular espinal carecen de una copia funcional del gen de supervivencia de la neurona motora 1 (*SMN1*), que codifica la proteína llamada SMN que es fundamental para el mantenimiento y la función de las neuronas motoras. Sin esta proteína, las neuronas motoras eventualmente mueren, lo que provoca una debilidad muscular debilitante y progresiva que afecta la capacidad para caminar, comer y respirar.

*Zolgensma*, una terapia de reemplazo de genes de una sola dosis, administrada mediante infusión intravenosa, reemplaza la

función del gen *SMN1* faltante o que no funciona con una copia nueva y funcional del gen *SMN1*.

Es el primer tratamiento de terapia génica para la atrofia muscular espinal y fue aprobado por la FDA de Estados Unidos en 2019 para pacientes con atrofia muscular espinal de hasta 2 años de edad. También es el fármaco más caro del mundo, con un costo de alrededor de 2,1 millones de dólares por un tratamiento de una sola vez.

"Hemos notificado a las autoridades sanitarias en todos los sitios donde se usa *Zolgensma*, incluida la FDA de Estados Unidos y nos estamos comunicando con los profesionales de la salud pertinentes como un paso adicional en los mercados donde esta acción cuenta con el apoyo de las autoridades sanitarias", apuntó el comunicado del fabricante.

Como informó *Medscape Noticias Médicas* el año pasado, los estudios han sugerido que los efectos del tratamiento persisten más de 5 años después de la infusión.

Los ensayos clínicos actualmente en curso patrocinados por *Novartis* están estudiando la eficacia y seguridad a largo plazo del fármaco, y su posible uso en pacientes mayores.

La compañía también lidera el ensayo clínico de fase 3 STEER para probar la administración intratecal del fármaco en pacientes de 2 a 18 años que tienen atrofia muscular espinal de tipo 2.

Ese ensayo comenzó a finales del año pasado después de que la agencia estadounidense levantara una suspensión parcial de 2 años de un estudio anterior. La FDA de Estados Unidos detuvo el ensayo STRONG en 2019, citando preocupaciones derivadas de estudios en animales de que la administración intratecal podría provocar lesiones en los ganglios de la raíz dorsal. La retención parcial se liberó el otoño pasado luego de los resultados positivos del estudio en primates no humanos.

Ninguno de los ensayos en curso se verá afectado por las dos muertes reportadas esta semana, según un portavoz de *Novartis*.

**Terbinafina: lesiones graves en las mucosas y la piel**

Rev Prescrire 2022; 31 (237): 129

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022;25(4)***Tags: síndrome de Stevens-Johnson, infección fúngica, micosis, onicomicosis, necrólisis epidérmica tóxica, angioedema**

En 2021, un equipo de India publicó un informe detallado sobre una mujer de 36 años que padeció el síndrome de Stevens-Johnson, un trastorno grave que afecta la piel y las mucosas y que se atribuyó a la *terbinafina* de uso oral, para tratar una infección fúngica en una uña del pie (onicomicosis) [1].

La enfermedad comenzó una semana después de que empezara a consumir *terbinafina* en una dosis de 250 mg por día, que es la dosis que se recomienda normalmente [1-3].

Al principio, la paciente padeció fiebre, con lesiones en las mucosas (eritema, costras hemorrágicas, y lesiones dolorosas que afectaron los labios, la boca, los ojos y los genitales) que le provocaron dificultades para comer y beber, fotofobia y micción dolorosa.

Después, aparecieron lesiones cutáneas en el tronco y se esparcieron rápidamente hacia el rostro y las extremidades superiores. Se observaron máculas eritematosas o purpúricas en la piel, de tamaño y forma irregular, que tendían a unirse y afectaban aproximadamente el 27% de la superficie corporal; también se observaron ampollas. La piel se desprendía con facilidad frente a la presión más mínima y dejaba ver grandes porciones de dermis con sangrado, lo que indica que se trataba de una necrólisis epidérmica tóxica.

Después de suspender la *terbinafina*, las heridas sanaron en tres semanas y quedaron zonas con hiperpigmentación.

**En la práctica**, la *terbinafina* por vía oral está autorizada para tratar la onicomicosis y las micosis dérmicas. Aunque estos problemas pueden ser molestos, son mucho menos graves que algunos de los posibles efectos adversos de la *terbinafina*, como el síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica y el angioedema [2,4]. En general, es preferible elegir otra opción terapéutica en lugar de usar este medicamento [5].

Si se usa *terbinafina*, es importante advertir a los pacientes sobre la necesidad de buscar atención médica sin demora si experimentan ardor en los ojos, dolor de garganta o dolor en la boca o la vagina, sin esperar hasta que aparezcan ampollas en la piel.

**Referencias**

1. Banik B et al. "Terbinafine-induced Steven-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN) overlap" *Postgrad Med J* 2021; 97: 630-631.
2. ANSM. "RCP-Lamisil". 21 September 2020: 8 pages.
3. Goldstein AO and Bhatia N. "Onychomycosis: Management." UpToDate. www.uptodate.com accessed 1 March 2022: 32 pages.
4. Prescrire Rédaction "Terbinafine" Interactions Médicamenteu ses Prescrire 2022.
5. Prescrire Rédaction "Mycoses des ongles" Premiers Choix Prescrire, updated June 2019: 4 pages.

**Efectos adversos asociados a inhibidores de la JAK en 126.815 informes de la base de datos de farmacovigilancia de la OMS***(Adverse events associated with JAK inhibitors in 126,815 reports from the WHO pharmacovigilance database)*

Léa Hoisnard, Bénédicte Lebrun-Vignes, Sébastien Maury, et al

*Nature Briefing*, 2022;12(7140)<https://www.nature.com/articles/s41598-022-10777-w>Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022;25(4)***Tags: ruxolitinib, tofacitinib y baricitinib, inhibidores de la Janus quinasa, herpes, gripe, infección viral, embolia, trombosis, neoplasia, trastorno musculoesquelético, tejido conectivo****Resumen**

El número de inhibidores de la Janus quinasa (JAK) que se han aprobado para tratar las neoplasias hematopoyéticas crónicas y las enfermedades inflamatorias/autoinmunes ha ido aumentando. Nuestro objetivo es evaluar la seguridad de los tres primeros inhibidores de la JAK aprobados: ruxolitinib, tofacitinib y baricitinib.

Los datos para este estudio observacional retrospectivo se extrajeron de la base de datos de farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud. Los acontecimientos adversos se clasificaron según la jerarquía del Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (Medical Dictionary for Regulatory Activities).

Se incluyeron todos los informes de seguridad de casos individuales [ICSR] que involucraron al ruxolitinib, tofacitinib o baricitinib y que se habían recibido hasta el 28 de febrero de

2021. Se realizó un análisis de desproporcionalidad y se estimó el componente de información (CI). Los eventos adversos se consideraron como señal significativa si el extremo inferior del intervalo de credibilidad del 95% del CI (CI025) era positivo.

Se identificaron 126.815 informes de seguridad de casos individuales que implicaron a los inhibidores de la JAK. El ruxolitinib, tofacitinib y baricitinib se asociaron con acontecimientos adversos infecciosos (IC025 1,7, especialmente con infecciones virales [herpes y gripe], fúngicas y micobacterianas); trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo (IC025 1,1); embolia y trombosis (IC025 0,4); y neoplasias (IC025 0,8, especialmente neoplasias cutáneas malignas). Tofacitinib se asoció con eventos de perforación gastrointestinal (IC025 1,5).

No se detectó un aumento significativo en la notificación de eventos cardiovasculares graves. En la base internacional de datos de farmacovigilancia se identificó una asociación significativa entre los acontecimientos adversos y ruxolitinib, tofacitinib y baricitinib.

## Interacciones

### La Agencia Europea advierte sobre los riesgos de combinar ibuprofeno y codeína: ¿cuál es el motivo?

Francisco López-Muñoz, Jose Antonio Guerra Guirao

*The Conversation*, 16 de octubre de 2022

<https://theconversation.com/la-agencia-europea-advierte-sobre-los-riesgos-de-combinar-ibuprofeno-y-codeina-cual-es-el-motivo-192259>

En la pasada reunión del Comité de Farmacovigilancia para la Evaluación de Riesgos (PRAC) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), celebrado a finales de septiembre, se acordó recomendar a las agencias nacionales de medicamentos de los países europeos que incluyeran una nueva advertencia en la ficha técnica y en los prospectos de los medicamentos analgésicos que contienen una combinación a dosis fijas de codeína e ibuprofeno.

El objetivo es advertir al consumidor de la posible aparición de lesiones renales, daños gastrointestinales y alteraciones metabólicas, junto a fenómenos de abuso y dependencia a la codeína, cuando estos fármacos se administran a dosis superiores a las recomendadas o durante un periodo de tiempo muy prolongado. La advertencia de la EMA se fundamenta en numerosos casos comunicados a las autoridades sanitarias de diferentes países europeos, incluidos algunos de desenlace mortal.

El anuncio ha sorprendido porque se trata de fármacos analgésicos de uso muy habitual. El ibuprofeno es un antiinflamatorio de la familia de los denominados no esteroideos (AINE), mientras que la codeína es un agente opioide de los considerados de baja potencia. Lo más común es que se utilicen solos, pero también se combinan en ocasiones, por ejemplo en el marco de protocolos de analgesia postoperatoria o por parte de especialistas en dolor crónico.

#### Perfil de seguridad del ibuprofeno y la codeína

El ibuprofeno es un AINE perteneciente a la familia química de los derivados del ácido propiónico. Su efecto analgésico y antiinflamatorio se debe a su capacidad para bloquear la síntesis de unos mediadores celulares (prostaglandinas), mediante la inhibición de las dos formas de la enzima ciclooxigenasa, COX-1 y COX-2.

Pero resulta que este mismo mecanismo es el responsable de los problemas de seguridad de este tipo de fármacos, como lesiones gastrointestinales (al disminuir la protección de la mucosa gástrica), renales (por disminución del flujo sanguíneo renal) y, en menor medida, cardiovasculares (al favorecer la agregación plaquetaria y la formación de trombos). Todo ello puede dar lugar a un incremento de la mortalidad secundaria por hemorragias digestivas o perforaciones intestinales, insuficiencia coronaria o renal, y accidentes cerebrovasculares. La dosis tóxica del ibuprofeno es de 100 mg/kg, y por encima de 400 mg/kg existe ya riesgo vital.

En cuanto a la codeína, es un fármaco opioide que, entre otras indicaciones, se encuentra autorizado como analgésico, bien solo o combinado con otros principios activos. Tanto sus efectos terapéuticos como sus efectos tóxicos se relacionan con su acción estimulante de los receptores opioides de tipo  $\mu$ , aunque presenta por ellos una menor afinidad que la morfina y otros agentes

opioides. Por ello, posee una acción analgésica moderada-débil. Además, está indicada en tratamientos de la tos (antitusígeno) o como antidiarreico, al disminuir la motilidad intestinal.

Hay que tener presente que el efecto farmacológico de la codeína se debe a su transformación en morfina por las enzimas hepáticas. Eso implica que en función de la expresión genética de las enzimas en cada persona, existe una gran variabilidad en la respuesta terapéutica o tóxica a este fármaco.

Así, las personas que expresan una gran cantidad de estas enzimas (llamadas “metabolizadoras ultrarrápidas”) pueden generar unos niveles muy altos de morfina y presentar cuadros tóxicos más intensos. De hecho, en 2015 el PRAC realizó una revisión de la seguridad de la codeína, sobre todo en niños, concluyendo que los menores de 12 años de edad presentan un mayor riesgo de sufrir reacciones adversas tras la administración de codeína, sobre todo los metabolizadores ultrarrápidos (un 10 % de la población caucásica).

#### Los peligros de la codeína

Los efectos tóxicos de los opioides pueden ser muy graves, incluso mortales. Entre otras cosas porque ocasionan depresión respiratoria (bradipnea/apnea) y depresión del sistema nervioso central (sedación o coma). Además, el uso prolongado de los mismos, incluyendo a la codeína, a pesar de ser considerada un opioide débil, puede provocar tolerancia y dependencia.

Las muertes relacionadas con el consumo de codeína han aumentado en las últimas décadas. Una proporción importante del aumento se deriva de sobredosis accidentales, sobre todo en pacientes con historial de problemas de abuso de sustancias, uso de drogas inyectables y diagnosticados de dolor crónico. Las dosis máximas toleradas de codeína son 360 mg/día (en preparaciones de liberación inmediata) y 600 mg/día (en formulaciones de liberación controlada).

#### ¿Es seguro combinar ibuprofeno y codeína?

Cuando se consume simultáneamente estos dos fármacos, sobre todo a dosis altas o durante un periodo prolongado, el riesgo de ocasionar un daño renal se incrementa. Esto se traduce en una disminución del funcionamiento de los riñones (insuficiencia renal) que dificulta la eliminación de las sustancias ácidas presentes en la circulación sanguínea hacia a la orina. Esta insuficiencia renal también ocasiona niveles muy bajos de potasio en la sangre (hipopotasemia), lo que a su vez puede causar síntomas como debilidad muscular y mareos.

Adicionalmente, al dificultar la eliminación renal de ambos fármacos, aumentan sus concentraciones plasmáticas y, por tanto, se potencia el riesgo de toxicidad que tenían por separado. Esta problemática, evidentemente, es más acusada en pacientes de edad avanzada.

Por todo ello, la medida tomada por la EMA parece bastante adecuada y pertinente. Máxime cuando, en muchas ocasiones, los agentes analgésicos son consumidos de una forma excesiva y algunos de ellos, como precisamente la codeína y el ibuprofeno, son considerados por muchos consumidores como fármacos inocuos que apenas generan problemas de seguridad. Esto ocurre, sobre todo, en países donde estos medicamentos se dispensan sin

prescripción médica (que es donde más casos de toxicidad por esta combinación se han comunicado).

En cualquier caso, estas medidas de farmacovigilancia, sin generar ningún tipo de alarma excesiva en la población, siempre deben ser bienvenidas, en aras de una mayor seguridad en el consumo de medicamentos.

### Interacciones medicamentosas importantes con los bloqueantes del receptor de angiotensina

(Important Drug Interactions for Angiotensin Receptor Blockers)

Worst Pills, Best Pills Newsletter, artículo marzo 2022

Traducido por Alejandro Catanzariti, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022;25(4)*

**Tags:** azilsartán, candesartán, irbesartán, losartán, olmesartán, telmisartán, valsartán, aliskiren, amiloride, benazepril, captopril, celecoxib, diclofenaco, enalapril, eplerenona, fenoprofeno, fosinopril, ibuprofeno, indometacina, Ketoprofeno, lisinopril, litio, meloxicam, moexipril, naproxeno, perindopril, piroxicam, quinapril, ramipril, espironolactona, sulindac, trandolapril, triamtereno, trimetoprim-sulfametoxazol

Los pacientes que toman cualquiera de los antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARAs) ampliamente recetados (véase el cuadro 1) deben saber que tienen interacciones

clínicamente importantes con muchos otros medicamentos de uso frecuente, tanto de venta bajo receta como de venta libre.

Los ARAs son una gran clase de fármacos aprobados por la FDA para tratar la hipertensión (presión arterial alta). Algunos ARAs también han sido aprobados para tratar una o más de las siguientes indicaciones: la insuficiencia cardíaca, otros tipos de enfermedades cardiovasculares y la enfermedad renal diabética. El primer fármaco de este tipo, el losartán (Cozaar, Hyzaar), fue aprobado por la FDA en 1995.

**Cuadro 1: Lista de bloqueantes del receptor de angiotensina aprobados por la FDA\***

Nombre genérico	Nombre comercial(s)†	Usos aprobados
azilsartán	Edarbi	Hipertensión
candesartán	Atacand	Hipertensión, insuficiencia cardíaca
irbesartán	Avapro	Hipertensión, enfermedad renal diabética
losartán	Cozaar	Hipertensión, enfermedad renal diabética
olmesartán	Benicar	Hipertensión
telmisartán	Micardis	Hipertensión, reducción del riesgo cardiovascular
valsartán	Diovan	Hipertensión, insuficiencia cardíaca post ataque cardíaco

\*Todos han sido designados como *Uso Limitado* por Worst Pills, Best Pills News, *excepto olmesartán, que se ha designado como No Usar.*

†Se han excluido las marcas de productos combinados.

La lista de fármacos que pueden interactuar con los ARAs y provocar daños potenciales incluye, entre otros, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), los denominados diuréticos ahorradores de potasio y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (véanse ejemplos en el cuadro 2)[1, 2].

#### Inhibidores de la ECA y aliskireno (Tekturna)

Los inhibidores de la ECA, como el lisinopril (Prinivil, Qbrelis, Zestril) y el ramipril (Altace), son otra clase de medicamentos utilizados para tratar la hipertensión. Algunos inhibidores de la ECA también se utilizan para tratar la insuficiencia cardíaca y otros tipos de enfermedades cardiovasculares.

El aliskireno es otro fármaco aprobado para el tratamiento de la hipertensión. Inhibe la renina, una sustancia que aumenta la presión sanguínea.

Los inhibidores de la ECA, los ARAII y el aliskireno actúan sobre una vía biológica fundamental para la regulación de la presión arterial y el equilibrio hidroelectrolítico del organismo, conocida como sistema renina-angiotensina-aldosterona. Cuando se utilizan por separado, estos fármacos son muy beneficiosos para tratar la hipertensión, la insuficiencia cardíaca y otras enfermedades.

Sin embargo, el uso de un ARAII junto con un inhibidor de la ECA o aliskireno aumenta el riesgo de efectos adversos -en particular, la presión arterial baja, los niveles de potasio en sangre peligrosamente elevados (que pueden provocar ritmos cardíacos anormales) y la insuficiencia renal-, al tiempo que no ofrece ningún beneficio añadido con respecto al uso de uno solo de estos fármacos. Por lo tanto, desaconsejamos estas combinaciones de fármacos.

**Cuadro 2: Ejemplos de fármacos orales que tienen interacciones clínicamente relevantes con los bloqueadores de los receptores de la angiotensina**

Nombre Genérico	Nombre Comercial(s)†	Grupo terapéutico
aliskiren*	Tekturna	Antihipertensivo
amiloride	Midamor	Diurético, ahorrador de potasio
benazepril*	Lotensin	IECA
captopril*	Solo Genérico	IECA
celecoxib**	Celebrex	antiinflamatorio no esteroideo
diclofenaco**	Cambia, Cataflam, Zipsor, Zorvolex	antiinflamatorio no esteroideo
enalapril*	Epaned, Vasotec	IECA
eplerenona*	Inspra	Diurético, ahorrador de potasio
fenoprofeno*	Nalfon	antiinflamatorio no esteroideo
fosinopril*	solo genérico	IECA
ibuprofeno	Advil, Ibu-TAB, Midol liquid gels, Motrin, TAB-Profen	antiinflamatorio no esteroideo
indometacina**	Indocin	antiinflamatorio no esteroideo
ketoprofeno	solo genérico	antiinflamatorio no esteroideo
lisinopril*	Prinivil, Qbrelis, Zestril	IECA
litio*	Lithobid	Síndrome bipolar
meloxicam**	Mobic	antiinflamatorio no esteroideo
moexipril*	solo genérico	IECA
naproxeno	Aleve, Anaprox DS, Naprelan, Naprosyn	antiinflamatorio no esteroideo
perindopril*	solo genérico	IECA
piroxicam**	Feldene	antiinflamatorio no esteroideo
quinapril*	Accupril	IECA
ramipril*	Altace	IECA
espironolactona*	Aldactone, Carospir	Diurético, ahorrador de potasio
sulindac*	solo genérico	antiinflamatorio no esteroideo
trandolapril*	solo genérico	IECA
triamtereno**	Dyrenium	Diurético, ahorrador de potasio
trimetoprim-sulfametoxazol	Bactrim, Septra	Antibiótico

†Se excluyeron las marcas de productos combinados

\*Designados como Uso Limitado por Worst Pills, Best Pills News

\*\*Designados como No Usar por Worst Pills, Best Pills News

### Diuréticos

Los diuréticos se utilizan para tratar la hipertensión, la insuficiencia cardíaca y otras enfermedades que provocan una sobrecarga de líquidos. El uso concomitante de ARAII con diuréticos ahorradores de potasio, como la espironolactona (ALDACTONE, CAROSPIR), puede causar niveles de potasio en sangre peligrosamente altos. Por lo tanto, los pacientes que utilicen estas combinaciones de fármacos deben someterse a análisis de sangre periódicos para controlar los niveles de potasio.

### AINE

Los AINE, como el ibuprofeno (Advil, Ibu-TAB, midol liquid gels, Motrin, TAB-Profen) y el naproxeno (Aleve, Anaprox DS,

Naprelan, Naprosyn), que están disponibles tanto en forma de venta bajo receta como de venta libre, se utilizan ampliamente para tratar el dolor y la inflamación debidos a la artritis y a una amplia gama de trastornos.

En los pacientes de edad avanzada, deshidratados (por el uso de diuréticos, la ingesta inadecuada de líquidos u otras circunstancias) o con la función renal alterada, el uso concomitante de ARAs con AINEs puede provocar una insuficiencia renal aguda. Por lo tanto, los pacientes que utilizan estos fármacos en combinación necesitan análisis de sangre periódicos para controlar su función renal.

**Litio (Lithobid)**

El litio es un fármaco estabilizador del estado de ánimo que se utiliza para tratar el trastorno bipolar, también conocido como depresión maníaca, una enfermedad mental crónica que provoca cambios inusuales en el estado de ánimo, la energía y los niveles de actividad.

El uso de ARA en combinación con litio puede hacer que el litio en sangre aumente hasta niveles tóxicos. Las náuseas, la diarrea, los vómitos, la pérdida de apetito, la somnolencia, la debilidad muscular y la disminución de la coordinación son los primeros signos de toxicidad por litio. Con el aumento de los niveles de litio en sangre, los pacientes pueden experimentar vértigo, ataxia (falta grave de control muscular o de coordinación de los movimientos voluntarios), dificultad para hablar, visión borrosa, acúfenos (percepción de ruidos o zumbidos en los oídos) y un marcado aumento de la diuresis. La toxicidad grave por litio puede provocar convulsiones, coma, arritmias e incluso la muerte.

En el caso de los pacientes que toman ARA, el tratamiento con litio debe iniciarse generalmente con una dosis más baja, y la dosis debe incrementarse lentamente. Los pacientes también se deben someter a frecuentes análisis de sangre para comprobar los niveles de litio hasta que alcancen un nivel estable del fármaco en sangre. Los pacientes que han estado tomando una dosis

estable de litio y posteriormente comienzan a tomar un ARA deben someterse a análisis de sangre más frecuentes para comprobar los niveles de litio y ser vigilados estrechamente para detectar síntomas de toxicidad por litio hasta que el nivel de litio en sangre se encuentre estable en el rango deseado.

**Lo que puede hacer**

Si necesita un tratamiento con un ARAII, revise todos sus otros medicamentos con su médico para evaluar si existen interacciones farmacológicas potencialmente importantes. Si está tomando ciertos medicamentos que interactúan con los ARAs, es posible que tenga que ajustar la dosis del fármaco que interactúa o someterse a un control más frecuente de los niveles sanguíneos del fármaco que interactúa o de su función renal y de los niveles de potasio en sangre, o su médico puede aconsejarle que tome un fármaco diferente. Tenga en cuenta que otros medicamentos que no figuran en este artículo también pueden tener interacciones peligrosas con los ARA.

**Referencias**

1. IBM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Search term: "losartan." Accessed December 10, 2021.
2. Organon. Label: losartan (COZAAR). October 2021. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/020386s064lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/020386s064lbl.pdf). December 10, 2021.

**Interacciones farmacológicas importantes de la quinidina (Important drug interactions for quinidine)**

Worst Pills, Best Pills Newsletter, Junio 2022

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022;25 (4)*

**Tags: quinidina, interacciones farmacológicas, aumento riesgo anomalías mortales del ritmo cardíaco, colchicina, digoxina, amiodarona, amoxapina, ciprofloxacina, claritromicina, ciclobenzaprina, disopiramida, donepezilo, eritromicina, fluconazol, haloperidol, hidroxicloquina, imipramina, itraconazol, ketoconazol, levofloxacina, metadona, moxifloxacina, nelfinavir, ofloxacina, pimozida, posaconazol, ritonavir, tacrolimus, tioridazina, ziprasidona,**

Los pacientes que toman quinidina deben saber que tiene interacciones clínicamente importantes y potencialmente peligrosas con muchos otros medicamentos de venta con receta.

La FDA aprobó la quinidina, que se comercializa en EE UU desde hace más de seis décadas y que está disponible en forma genérica, para varios tipos de trastornos del ritmo cardíaco, incluyendo ciertas formas de fibrilación auricular (un trastorno frecuente del ritmo cardíaco caracterizado por una frecuencia cardíaca irregular y a menudo rápida) y taquicardia ventricular potencialmente mortal [1]. La agencia también aprobó este medicamento para tratar tipos de malaria potencialmente mortales. El Grupo de Investigación en Salud de *Public Citizen* ha designado a la quinidina como de **Uso Limitado**.

La quinidina también se comercializa en combinación con dextrometorfano bajo la marca Nuedexta, y se usa para tratar la afección pseudobulbar (PBA, por sus iniciales en inglés). La afección pseudobulbar ocurre en pacientes con diversos trastornos neurológicos no relacionados y consiste en episodios involuntarios, repentinos y frecuentes de risa o llanto [2]. La dosis diaria típica de Nuedexta proporciona 20 mg de quinidina,

lo que es menos del 5% de la dosis diaria de los productos que sólo contienen quinidina, por lo que es mucho menos probable que se produzcan interacciones farmacológicas clínicamente importantes.

**Aumento del riesgo de anomalías mortales del ritmo cardíaco [3]**

La quinidina puede provocar una prolongación del intervalo QT, un cambio en la actividad eléctrica del corazón que puede dar lugar a una alteración mortal del ritmo cardíaco denominada *torsades de pointes*, que puede resultar en un paro cardíaco y una muerte súbita.

Numerosos medicamentos orales, cuando se utilizan de forma concomitante (al mismo tiempo) que la quinidina, aumentan aún más el riesgo de prolongación del intervalo QT, ya que aumentan los niveles de quinidina en sangre o provocan directamente la prolongación del intervalo QT (ver ejemplos en el cuadro siguiente). Estos medicamentos incluyen algunos medicamentos para el tratamiento de los trastornos del ritmo cardíaco, la enfermedad de Alzheimer, las infecciones bacterianas, la depresión, las infecciones fúngicas, la infección por el VIH, los espasmos musculares, el trastorno por consumo de opiáceos, el dolor y la psicosis, entre otras enfermedades.

El riesgo de prolongación del intervalo QT y de ritmos cardíacos anormales potencialmente mortales es tan alto para varios de estos medicamentos que no se deben tomar de forma concomitante con la quinidina.

**Ejemplos de medicamentos orales que pueden aumentar el riesgo de anomalías mortales del ritmo cardíaco cuando se utilizan de forma concomitante con la quinidina**

Denominación genérica	Marca(s) en EE UU†	Clasificación terapéutica
Amiodarona*	Pacerone	Fármaco para los trastornos del ritmo cardíaco
Amoxapina**	Solamente disponible en genérico	Antidepresivo
Ciprofloxacina*	Cipro	Antibiótico
Claritromicina*	Solamente disponible en genérico	Antibiótico
Ciclobenzaprina**	Amrix	Relajante muscular
Disopiramida*	Norpace	Fármaco para los trastornos del ritmo cardíaco
Donepezilo**	Aricept	Medicamento para la enfermedad de Alzheimer
Eritromicina	E.E.S., E.E.S. 400, Ery-TAB, Eryc, Eryped, Erythrocin Stearate	Antibiótico
Fluconazol	Diflucan	Medicamento antifúngico
Haloperidol*	Solamente disponible en genérico	Antipsicótico
Hidroxicloroquina	Plaquenil	Medicamento para malaria, artritis reumatoide, artritis y lupus eritematoso
Imipramina**	Tofranil	Antidepresivo
Itraconazol***	Sporanox, Tolsura	Medicamento antifúngico
Ketoconazol**	Solamente disponible en genérico	Medicamento antifúngico
Levofloxacina*	Solamente disponible en genérico	Antibiótico
Metadona*	Methadose	Opioide para el dolor, trastorno por consumo de opiáceos
Moxifloxacina**	Solamente disponible en genérico	Antibiótico
Nelfinavir	Viracept	Medicamento antiviral para la infección por VIH
Ofloxacina*	Solamente disponible en genérico	Antibiótico
Pimozida	Solamente disponible en genérico	Medicamento para el síndrome de Tourette
Posaconazol	Noxafil	Medicamento antifúngico
Ritonavir	Norvir	Medicamento antiviral para la infección por VIH
Tacrolimus	Astagraf XL, Envarsus XR, Prograf	Medicamento inmunosupresor/para trasplante de órganos
Tioridazina**	Solamente disponible en genérico	Antipsicótico
Ziprasidona**	Geodon	Antipsicótico

†Se excluyeron las marcas de productos combinados.

\*Worst Pills, Best Pills News designó este medicamento como de Uso Limitado.

\*\*Worst Pills, Best Pills News designó este medicamento como "No usar".

\*\*\*Worst Pills, Best Pills News designó este medicamento como No usar, excepto en caso de infección fúngica grave.

#### Otras interacciones farmacológicas importantes [4, 5]

**Colchicina.** El uso concomitante de quinidina y colchicina (medicamento para la gota) (COL-Probenecid, Colcrys, Glopberba, Mitigare) puede provocar un aumento de los niveles sanguíneos de colchicina, que pueden llegar a ser tóxicos. La toxicidad de la colchicina suele provocar síntomas gastrointestinales, como dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. Ésta también puede afectar negativamente la capacidad de la médula ósea para producir glóbulos rojos y blancos, lo que provoca una anemia grave y aumenta el riesgo de infecciones graves, respectivamente.

El uso concomitante de quinidina y colchicina se debe evitar en pacientes con alteraciones de la función renal o hepática debido a la posibilidad de que se produzcan interacciones farmacológicas mortales o que pongan en peligro la vida. La dosis de colchicina se deberá reducir en los pacientes con una función renal y hepática normal que necesiten utilizar quinidina y colchicina de forma concomitante.

**Digoxina.** El uso concomitante de quinidina y digoxina (Lanoxin) -que se utiliza para tratar la insuficiencia cardíaca y para controlar la frecuencia cardíaca en pacientes con fibrilación

auricular- puede dar lugar a un aumento de los niveles sanguíneos de digoxina, que pudiendo alcanzar niveles muy tóxicos. Los síntomas más frecuentes de la toxicidad de la digoxina son pérdida de apetito, náuseas, vómitos y fatiga. La toxicidad de la digoxina puede provocar ritmos cardíacos anormales. Cuando el uso concomitante de quinidina y digoxina es inevitable, usualmente se debe reducir la dosis de digoxina, y se debe hacer un control más frecuente de los niveles de digoxina en sangre, especialmente durante el inicio y la interrupción de la quinidina.

#### Lo que puede hacer

Si necesita tratamiento con quinidina, revise todos sus otros medicamentos con su médico para evaluar si existen interacciones farmacológicas potencialmente importantes. Si está tomando un medicamento que interactúa con la quinidina, es posible que deba suspender o ajustar la dosis del medicamento que interactúa, someterse a un control más frecuente de los niveles sanguíneos del medicamento que interactúa, o bien su médico puede aconsejarle que tome un medicamento diferente a la quinidina para su problema cardíaco o la malaria. Tenga en cuenta que otros medicamentos no mencionados en este artículo también pueden tener interacciones peligrosas con la quinidina.

**Referencias**

1. Epic Pharma LLC. Label: quinidine sulfate. July 2021. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=b0d6341b-d880-4f0b-8844-bc788c03004a&type=display>. Accessed April 4, 2022.
2. Avanir Pharmaceuticals, Inc. Label: olanzapine and fluoxetine (SYMBYAX). September 2021. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/021879s0141bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/021879s0141bl.pdf). Accessed April 4, 2022.
3. IBM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Search terms: “quinidine gluconate” and “quinidine sulfate.” Accessed March 10, 2022.
4. Epic Pharma LLC. Label: quinidine sulfate. July 2021. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=b0d6341b-d880-4f0b-8844-bc788c03004a&type=display>. Accessed April 4, 2022.
5. IBM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Search terms: “quinidine gluconate” and “quinidine sulfate.” Accessed March 10, 2022.

**Interacciones importantes de la pravastatina, hipocolesterolemia**  
(*Important drug interactions for the cholesterol-lowering drug pravastatin*)  
*Worst Pills, Best Pills Newsletter* septiembre 2022

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022;25(4)*

**Tags: pravastatina, antibióticos macrólidos, antivirales para la infección por el VIH o la hepatitis C, fármacos hipolipemiantes, nefazodona, colchicina, colestiramina, colestipol, carbonato de lantano, Hierba de San Juan.**

Los pacientes que toman pravastatina, un fármaco de la familia de las estatinas para reducir el colesterol, deben saber que tiene interacciones clínicamente importantes con muchos otros medicamentos.

La FDA ha aprobado la pravastatina, entre otras cosas, para reducir el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte por enfermedad coronaria en adultos con enfermedad coronaria conocida (prevención secundaria) y en adultos sin enfermedad coronaria clínicamente evidente (prevención primaria) [1]. El fármaco actualmente se comercializa sólo en versiones genéricas.

**Ejemplos de medicamentos orales que aumentan el riesgo de toxicidad de la pravastatina**

Nombre genérico	Marca(s)	Categoría Terapéutica
Atazanavir	Evotaz,† Reyataz	Medicamento antiviral para la infección por VIH
ácido bempedoico	Nexletol, Nexlizet†	Medicamento para reducir el colesterol
claritromicina*	Biaxin XL, Voquezna Triple Pak†	Antibiótico macrólido
Colchicine	Colcrys, Col-Probenecid,† Gloperba, Mitigare	Medicamento para la gota
Ciclosporina	Gengraf, Neoral, Sandimmune	Medicamento inmunosupresor/para el trasplante de órganos
Darunavir	Prezcobix,† Prezista, Symtuza†	Medicamento antiviral para la infección por VIH
Eritromicina	E.E.S., E.E.S. 400, Ery-Tab, Eryc, Eryped, Erythrocin Stearate	Antibiótico macrólido
fenofibrato**	Antara, Fenoglide, Lipofen, Tricor, Triglide, Trilipix	Medicamento para reducir los lípidos en la sangre
gemfibrozil**	Lopid	Medicamento para reducir los lípidos en la sangre
Glecaprevir	Mavyret†	Fármaco antiviral para la infección de hepatitis C
nefazodona**	Sólo en genérico	Antidepresivo
Niacina	Niacor	Vitamina, fármaco hipolipemiente
Ritonavir	Kaletra,† Norvir, Paxlovid†	Medicamento antiviral para la infección por VIH
Voxilaprevir	Vosevi†	Medicamento antiviral para la infección de la hepatitis C

†Medicamento de marca combinado que contiene uno o más ingredientes activos.

\*Designado como de “Uso Limitado” por *Worst Pills, Best Pills News*

\*\*Designado como “No usar” por *Worst Pills, Best Pills News*

**Fármacos que aumentan el riesgo de toxicidad de la pravastatina [2, 3]**

El cuadro siguiente incluye ejemplos de fármacos orales que, cuando se toman de forma concomitante con la pravastatina, aumentan el riesgo de toxicidad muscular de la pravastatina. La lista incluye ciertos antibióticos macrólidos, antivirales para la infección por el VIH o la hepatitis C, otros fármacos hipolipemiantes, el antidepresivo nefazodona (disponible sólo en genérico) y el fármaco para la gota colchicina (Colcrys, Col-Probenecid, Gloperba, Mitigare).

La mayoría de estos fármacos, cuando se utilizan de forma concomitante con la pravastatina, ralentizan la eliminación de la pravastatina del organismo y, por lo tanto, pueden aumentar los niveles de pravastatina en la sangre hasta alcanzar niveles tóxicos. Por ejemplo, en un estudio se observó que los voluntarios sanos que tomaron diariamente 1.200 miligramos (mg) de gemfibrozilo (Lopid), un hipolipemiente, durante tres días, y luego tomaron una dosis única de 40 mg de pravastatina el tercer día, presentaban una media de niveles de pravastatina en sangre aproximadamente dos veces superior a la de los voluntarios que tomaron un placebo durante tres días antes de

tomar la misma dosis de pravastatina [4].

Los niveles elevados de pravastatina en sangre aumentan el riesgo de miopatía (daño muscular). Los síntomas de miopatía incluyen dolor y debilidad muscular. En los casos graves, esta afección puede evolucionar a rabdomiólisis, una problema potencialmente mortal que destruye los músculos y que puede provocar una insuficiencia renal repentina y la muerte. Los pacientes que ya tienen una función renal deteriorada o un hipotiroidismo incontrolado (niveles bajos de hormona tiroidea) y los que tienen 65 años o más o quienes toman una dosis elevada de pravastatina también tienen un mayor riesgo de sufrir miopatía y rabdomiólisis debido a los niveles más altos de pravastatina en sangre.

Para algunos de los fármacos incluidos en el Cuadro, como la colchicina y la niacina (Niacor), no está claro el mecanismo exacto por el que el uso concomitante del fármaco con la pravastatina aumenta aún más el riesgo de lesión muscular.

### Otras interacciones importantes [5]

Hay varios medicamentos que si toman de forma concomitante con la pravastatina, pueden provocar una reducción de los niveles de pravastatina en sangre, lo que podría disminuir su eficacia para reducir los niveles de colesterol en sangre. Algunos ejemplos de estos fármacos son la colestiramina (Prevalite) y el colestipol (Colestid), que reducen el colesterol, y el carbonato de lantano (Fosrenol), que se utiliza para reducir los niveles elevados de fosfato en sangre en pacientes con enfermedad renal

terminal. El uso concomitante de hierba de San Juan también puede reducir los niveles de pravastatina en sangre.

### Lo que puede hacer

Si necesita tratamiento con pravastatina, revise todos sus otros medicamentos con su médico para evaluar el riesgo de interacciones farmacológicas potencialmente significativas. Si está tomando ciertos medicamentos que interactúan con la pravastatina, es posible que necesite una dosis más baja o que su médico le aconseje que deje de tomar la pravastatina o el medicamento que interactúa. Tenga en cuenta que otros medicamentos no mencionados en este artículo también pueden tener interacciones peligrosas con la pravastatina.

### Referencias

1. Bristol-Myers Squibb Company. Label: pravastatin (PRAVACHOL). May 2022. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/019898s070lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/019898s070lbl.pdf). Accessed July 7, 2022.
2. IBM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Search term: "pravastatin." Accessed July 7, 2022.
3. Bristol-Myers Squibb Company. Label: pravastatin (PRAVACHOL). May 2022. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/019898s070lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/019898s070lbl.pdf). July 7, 2022.
4. Kyrklund C, Backman JT, Neuvonen M, Neuvonen PJ. Gemfibrozil increases plasma pravastatin concentrations and reduces pravastatin renal clearance. *Clin Pharmacol Ther.* 2003;73(6):538-544.
5. IBM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Search term: "pravastatin." Accessed July 7, 2022.

### Interacciones entre hierbas y medicamentos oncológicos en VigiBase, la base global de datos de la OMS (Herb-anticancer drug interactions in real life based on VigiBase, the WHO global database).

S. Pochet, A.S. Lechon, C. Lescrainier et al.

*Sci Rep* 12, 14178 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-17704-z>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022;25(4)*

**Tags:** té verde, cannabis, cohosh negro, cúrcuma, equinácea, hierba de San Juan, cardo mariano, jengibre, *Viscum album*, *Silybum marianum*

### Resumen

Los pacientes oncológicos podrían combinar tratamientos a base de plantas con su quimioterapia. Se consultó VigiBase, una base de datos que incluye los informes de seguridad de casos individuales (ICSR) que mantiene la OMS, que incluye informes de sospecha de Reacciones Adversas a los Medicamentos (RAM) cuando se combina el uso de productos a base de hierbas y el tratamiento contra el cáncer.

Nos centramos en las posibles interacciones entre antineoplásicos (clase L01 ATC) o antagonistas hormonales (clase L02B ATC) con 10 hierbas de uso frecuente (piña, té verde, cannabis, cohosh negro, cúrcuma, equinácea, hierba de San Juan, cardo mariano y jengibre) para comparar las RAM descritas en los ICSR con la literatura.

Se identificaron 1057 ICSR en la base de datos, pero sólo 134 estaban lo suficientemente completos (o no involucraban demasiadas líneas terapéuticas) para incluirlos en el análisis.

Finalmente, logramos entender la interacción que se produjo en 51 ICSR, lo que nos llevó a proponer un mecanismo de interacción farmacocinética o farmacodinámica. Los informes se referían con mayor frecuencia a mujeres, y la mitad de los ICSR que se lograron entender involucraban a *Viscum album* y *Silybum marianum*.

El 5% de las RAM podrían haberse evitado si los clínicos hubieran tenido acceso a la información publicada. También es importante señalar que en el 8% de los casos, las reacciones adversas observadas pusieron en peligro la vida. Por lo tanto, los profesionales de la salud deberían tener más en cuenta la fitovigilancia, para tratar mejor a los pacientes con cáncer y para mejorar la atención integral.

**Análisis de las posibles interacciones de medicamentos en un Hospital de João Pessoa-PB**  
(*Analysis of potential drug interactions in medical clinic sector in a Hospital of João Pessoa-PB*)  
Jéssyca Pinheiro da Costa, Gislayne Azevedo de Campos Alves, Érika da Cruz Guedes et al.  
*Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*: 58, 18 de marzo de 2022  
<https://doi.org/10.1590/s2175-97902022e18943>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 25(4)

**Tags: interacciones farmacéuticas, intervenciones farmacéuticas, farmacovigilancia, dipirona, enoxaparina, interacciones medicamentosas, ondansetrón, quetiapina, tramadol, bromoprida, amitriptilina, simvastatina**

El objetivo de este estudio fue evaluar las interacciones farmacológicas a partir de las historias clínicas de los pacientes internados en el Hospital Universitario Lauro Wanderley (HUW) de João Pessoa, Paraíba, Brasil. Estudio cuantitativo y descriptivo con diseño transversal. Esta investigación se realizó en la sala de clínica médica del citado hospital, y consistió en analizar las intervenciones farmacéuticas que se mencionaban en las historias clínicas.

Se analizaron todas las historias clínicas con información sobre interacciones farmacológicas en los pacientes hospitalizados entre junio de 2016 y junio de 2017. La mayoría de estas interacciones farmacológicas se establecieron y clasificaron utilizando la base de datos de Micromedex® Solutions.

Esta investigación fue aprobada por el Comité de Ética en Investigación Humana Institucional, con el número de protocolo 2.460.206. En total, se encontraron 331 interacciones farmacológicas en 131 historias clínicas. La dipirona (o metamizol), la enoxaparina, la sertralina, el ondansetrón, la quetiapina, el tramadol, la bromoprida, la amitriptilina y la simvastatina fueron los medicamentos que mostraron mayores interacciones. Según la Clasificación Anatómica Terapéutica (ATC), los fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central provocan más interacciones. La interacción más frecuente fue entre la dipirona y la enoxaparina. Algunas limitaciones de este estudio son la falta de notificación y de datos sobre las interacciones de medicamentos.

Puede acceder al artículo completo en inglés en el siguiente enlace:  
<https://www.scielo.br/j/bjps/a/XPvhzdNGXjPTTrLfjbgRc8R/?lang=en>

## Precauciones

**Los AINE se asocian al riesgo de insuficiencia cardíaca en los diabéticos**  
(*NSAIDs linked to heart failure risk in diabetes*)

Richard Mark Kirkner  
*Medscape*, 25 de agosto de 2022

[https://www.medscape.com/viewarticle/979762#vp\\_1](https://www.medscape.com/viewarticle/979762#vp_1)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2022;25(4)

**Tags: antiinflamatorios no esteroideos, cardiotoxicidad, diabetes, insuficiencia cardíaca**

Los resultados del análisis de un registro nacional con más de 330.000 pacientes que se presentará en el congreso anual de la Sociedad Europea de Cardiología indican que los diabéticos que consumen antiinflamatorios no esteroideos (AINE), aunque solo sea a corto plazo, pueden tener un riesgo 50% superior de desarrollar insuficiencia cardíaca que los que no los toman.

"Según los datos de este estudio, los diabéticos tipo 2 que utilizan AINE, incluso a corto plazo, tienen un mayor riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca de primera aparición", dijo en una entrevista el autor principal, el doctor Anders Holt.

"Además, parece que los pacientes mayores de 79 años o con niveles elevados de hemoglobina A1c, así como los nuevos usuarios de AINE, son especialmente susceptibles". Añadió que no se encontró tal asociación entre los pacientes menores de 65 años con niveles normales de A1c.

Holt tiene un doble nombramiento, es cardiólogo en la Universidad de Copenhague y el Hospital Herlev-Gentofte de Hellerup (Dinamarca), y trabaja en el departamento de epidemiología y bioestadística de la Universidad de Auckland (Nueva Zelanda). El Dr. Jarl Emmanuel Strange, becario de la

Universidad de Copenhague, presentará el resumen del estudio el 26 de agosto.

"Se trata de una observación muy importante, ya que, por desgracia, los AINE se siguen recetando con bastante facilidad a los diabéticos, y estos fármacos acarrearán riesgos", afirma la doctora Rodica Busui, codirectora del Centro de Excelencia JDRF de la Universidad de Michigan, Ann Arbor, y presidenta electa de medicina y ciencia de la Asociación Americana de Diabetes. Busui es también la autora principal de un informe de consenso de la ADA y el Colegio Americano de Cardiología sobre la insuficiencia cardíaca en los diabéticos.

El estudio planteó la hipótesis de que la retención de líquidos "es un efecto secundario conocido pero infravalorado" de los AINE y el uso a corto plazo de AINE podría provocar insuficiencia cardíaca en pacientes con diabetes tipo 2, lo que se ha relacionado con la cardiomiopatía subclínica y la disfunción renal.

"Según este estudio y, en particular, los análisis de subgrupos, parece que la aparición de insuficiencia cardíaca asociada al uso de AINE a corto plazo podría no deberse a una 'simple sobrecarga de líquidos'", dijo Holt. "Se justifica hacer más

investigación para entender los mecanismos específicos de estas asociaciones".

El estudio identificó, en los registros nacionales daneses para el periodo de 1998 a 2018, a 331.189 pacientes con diabetes tipo 2. La mediana de edad fue de 62 años, y 23.308 (7%) fueron hospitalizados con insuficiencia cardíaca durante el seguimiento, dijo Holt. De ellos, el 16% afirmó haber recibido al menos una prescripción de AINE en un plazo de dos años, y el 3% afirmó haber recibido al menos tres prescripciones.

El seguimiento del estudio comenzó 120 días después del primer diagnóstico de diabetes tipo 2, y se centró en los pacientes que no tenían un diagnóstico previo de insuficiencia cardíaca o enfermedad reumatológica. Los investigadores informaron sobre los pacientes que recibieron una, dos, tres o cuatro recetas de AINE en el plazo de un año desde el inicio del seguimiento.

El estudio utilizó un diseño de casos cruzados, que, según el resumen, "utiliza a cada individuo como su propio control, lo que es adecuado para estudiar el efecto de la exposición a corto plazo sobre los acontecimientos inmediatos, a la vez que mitiga los factores de confusión que no se contabilizan".

Holt observó que el uso de AINE a corto plazo se relacionaba con un mayor riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca (razón de probabilidad u odds ratio -OR, 1,43; intervalo de confianza del 95%, 1,27-1,63). Los investigadores identificaron riesgos aún mayores en tres subgrupos: edad inferior a 80 años (OR, 1,78; IC del 95%, 1,39-2,28), niveles elevados de A1c tratados con uno o menos antidiabéticos (OR, 1,68; IC del 95%, 1-2,88), y pacientes sin uso previo de AINE (OR, 2,71; IC del 95%, 1,78-4,23).

En la cohorte, el celecoxib y el naproxeno se utilizaron raramente (0,4 y 0,9%, respectivamente), mientras que el 3,3% de los

pacientes tomaron diclofenaco y el 12,2% ibuprofeno. Estos dos últimos AINE tuvieron ORs de 1,48 y 1,46, respectivamente, para la hospitalización por insuficiencia cardíaca de nueva aparición cuando se utilizaron ventanas de exposición de 28 días (IC del 95% para ambos, 1,1-2 y 1,26-1,69). No se observó un aumento del riesgo con el uso de celecoxib o naproxeno.

"La edad y los niveles elevados de A1c, así como el hecho de ser un nuevo usuario, se relacionaron con una asociación más fuerte, así como con el uso conocido de RASi [inhibidores del sistema renina-angiotensina] y diuréticos", dijo Holt. "Por el contrario, parecía seguro -según nuestros datos- prescribir AINE a corto plazo a pacientes menores de 65 años y a pacientes con niveles normales de A1c".

"Curiosamente", añadió, "la cardiopatía estructural subclínica entre los pacientes con diabetes tipo 2 podría desempeñar un papel importante".

Los resultados son dignos de mención, dijo Busui. "Aunque el diseño general del estudio tiene algunas limitaciones, estos hallazgos son muy relevantes si uno tiene en cuenta que son datos de los registros, el tamaño de la muestra es muy grande y el registro nacional danés recaba los datos de manera estandarizada, especialmente ahora que hemos confirmado que la insuficiencia cardíaca es la complicación cardiovascular más prevalente en los diabéticos, como se ha destacado en el consenso más reciente de la ADA/ACC sobre la insuficiencia cardíaca en la diabetes."

El estudio fue financiado por la Fundación Danesa del Corazón y varias fundaciones privadas. Holt y sus colegas no han declarado tener conflictos de interés. Busui reveló relaciones con AstraZeneca, Boehringer Ingelheim-Lilly Alliance, Novo Nordisk, Averitas Pharma, Nevro, Regency Pharmaceuticals y Roche Diagnostics.

### **En pacientes los pacientes con cáncer, el paracetamol puede empeorar la respuesta a la inmunoterapia**

*(Acetaminophen may worsen response to immunotherapy in cancer patients)*

Chase Doyle

*Pharmacy Practice News, 27 de septiembre de 2022*

<https://www.pharmacypracticenews.com/Online-First/Article/09-22/Acetaminophen-May-Worsen-Response-to-Immunotherapy-in-Cancer-Patients/68155>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022;25(4)*

**Tags: acetaminofén, paracetamol, quimioterapia, productos oncológicos. inmunoterapia**

Publicado originalmente por nuestra otra publicación Clinical Oncology News

El paracetamol o acetaminofén, un analgésico de uso muy frecuente puede reducir la eficacia de la inmunoterapia en pacientes oncológicos, según un nuevo estudio presentado en la reunión anual de 2022 de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (resumen 12000).

El análisis de muestras de plasma de más de 600 pacientes con cáncer avanzado reveló que el uso de paracetamol se asociaba a resultados significativamente peores cuando los pacientes recibían tratamiento con inhibidores de puntos de control

inmunitario. Los investigadores, procedentes de Francia, también identificaron varios posibles efectos inmunomoduladores negativos del analgésico en estudios preclínicos, que podrían explicar la reducción en la capacidad de los pacientes para luchar contra las infecciones.

"Este estudio aporta sólidas pruebas preclínicas y clínicas del papel del paracetamol como posible supresor de la inmunidad antitumoral", Dr. Antoine Italiano, oncólogo médico de la Universidad de Burdeos (Francia), que presentó los resultados. "El efecto perjudicial del paracetamol podría deberse a su efecto sobre las células T reguladoras, ya sea directo o indirecto".

Como explicó el Dr. Italiano, el acetaminofén, también conocido como paracetamol, es un medicamento de primera línea para tratar el dolor leve o moderado que experimentan los pacientes

con cáncer avanzado y se suele administrar solo o en combinación con un opioide débil, como la codeína o el tramadol. Aunque en general se considera seguro, estudios aleatorios han demostrado que el uso de paracetamol se asocia con una disminución de la respuesta inmunitaria a las vacunas.

En 2015, la Organización Mundial de la Salud desaconsejó la administración de paracetamol antes o en el momento de la vacunación, dado que podía reducir la eficacia de la vacuna.

Para este estudio, el Dr. Italiano y sus colegas recogieron muestras de plasma de tres cohortes independientes de pacientes con cáncer avanzado que recibieron tratamiento con inhibidores de puntos de control inmunitario y correlacionaron la exposición al paracetamol con los resultados clínicos. También se evaluaron los efectos inmunomoduladores del paracetamol en un modelo tumoral preclínico y en células mononucleares de sangre periférica de donantes sanos.

Los resultados del estudio mostraron que los niveles detectables de paracetamol en el plasma en el momento del inicio del tratamiento se asociaron con un empeoramiento significativo de la supervivencia libre de progresión (cociente de riesgos [HR], 1,43; P=0,015) y de la supervivencia global (HR, 1,78; P=0,006)

entre los pacientes tratados con inhibidores de puntos de control inmunitario. Cabe destacar que los peores resultados clínicos fueron independientes de otros factores pronóstico, como la edad, el estado funcional, el número de tratamientos previos y el tipo de tumor.

Además, los investigadores descubrieron que el paracetamol reducía significativamente la eficacia de la inmunoterapia en un modelo tumoral preclínico, así como la secreción de interferón-gamma relacionada con el bloqueo de la muerte programada por las células mononucleares de sangre periférica humana.

La reducción de la eficacia de la inmunoterapia también se asoció a un aumento significativo de la infiltración tumoral por células T reguladoras. Los coinvestigadores señalaron que la administración de paracetamol durante 24 horas provocó un aumento significativo de las células T reguladoras periféricas en individuos sanos.

"Estos resultados son un argumento convincente para tener cuidado con el uso del paracetamol en pacientes con cáncer que reciben inhibidores de puntos de control inmunitario", concluyó el Dr. Italiano.

### **Paracetamol: cuidado con las lesiones hepáticas si hay consumo de alcohol o ayuno**

*Rev Prescrire* 2022; 31 (238): 161

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2022;25(4)

#### **Tags: acetaminofén, interacciones del paracetamol, hepatotoxicidad**

En 2021, un equipo de gastroenterólogos franceses analizó los datos de 623 pacientes que fueron ingresados a cuidados intensivos por una lesión hepática aguda entre 2002 y 2019. En 407 de estos casos, se consideró que el paracetamol era responsable de haber causado la lesión hepática, con niveles tóxicos de paracetamol en sangre. Se excluyó de este estudio a siete pacientes que padecían cirrosis [1].

Los otros 400 pacientes que no tenían cirrosis fueron tratados con acetilcisteína por vía intravenosa. La mortalidad estimada después de un mes fue de aproximadamente 7%. Once pacientes recibieron un trasplante de hígado.

311 pacientes habían sido expuestos a más de 6 g de paracetamol por día; en tres cuartas partes de los casos, la ingesta había sido con intención de suicidio.

Se supo la dosis ingerida exacta en 85 de los otros 89 casos de lesiones hepáticas agudas relacionadas con el paracetamol: 3 g o menos en 34 casos; entre 3 g y 4 g en 22 casos; y entre 4 g y 6 g en 29 casos. La mediana de la duración de la exposición a paracetamol fue de 4 días, en general para el alivio del dolor abdominal (45%), el dolor artrósico (25%), o los dolores dentales (11%). Los autores no informaron si alguno de los pacientes había tomado algún otro medicamento hepatotóxico. Tampoco describieron circunstancias como el uso inadvertido de varias marcas comerciales diferentes que contienen paracetamol.

83 de estos 89 pacientes consumieron al menos tres unidades estándar de bebidas alcohólicas por día; de ellos, la mitad consumieron al menos 8 unidades estándar por día.

El 47,5% de estos 89 pacientes habían ayunado por lo menos un día. Los seis pacientes que no habían consumido más de 6 g de paracetamol ni habían tomado más de 3 unidades estándar de alcohol por día habían hecho un período de ayuno antes de consumir paracetamol. Uno de estos pacientes padecía una desnutrición grave y dos tenían trastornos alimentarios.

En 2015-2016, 58 de los 140 pacientes en la lista de espera para un trasplante hepático en Francia padecían una insuficiencia hepática relacionada con el paracetamol [2].

**En la práctica**, este estudio confirma lo que ya se sabía, pues demostró un riesgo mayor de lesiones hepáticas relacionadas con el paracetamol, incluso con las dosis normales, en personas que ingieren grandes cantidades de alcohol o que lo toman después de un ayuno [3].

#### **Referencias**

1. Louvet A et al. "Acute liver injury with therapeutic doses of acetaminophen: a prospective study" *Hepatology* 2021; 73 (5): 1945-1955.
2. Prescrire Rédaction "Insuffisance hépatique aiguë médicamenteuse: surdose de paracétamol souvent en cause" *Rev Prescrire* 2018; 38 (422): 913.
3. Prescrire Rédaction "Bien utiliser le paracétamol" Infos-Patients Prescrire updated January 2021: 1 page.

**Dinoprostona: muerte fetal y neonatal***Rev Prescrire* 2022; 31 (239): 189Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022;25(4)***Tags: ruptura uterina, prostaglandina E2, hiperestimulación uterina**

- La dinoprostona puede causar hiperestimulación y ruptura uterina durante el parto y, en algunos casos, provocar la muerte fetal o neonatal. Las dosis excesivas, un intervalo insuficiente entre las dosis, el uso simultáneo de oxitocina y un historial de cesárea pueden aumentar el riesgo de estas complicaciones.

La dinoprostona es un análogo sintético de la prostaglandina E2. Se administra por vía vaginal como un gel o mediante un dispositivo vaginal. La dinoprostona es el análogo de prostaglandina que se usa habitualmente para inducir el parto. Se usa con este fin porque hace que las fibras musculares lisas del músculo uterino se contraigan y se relaje el cuello uterino. La dinoprostona puede inducir contracciones excesivas (hiperestimulación uterina), lo que en algunos casos puede causar la ruptura del útero. Su semivida corta (de uno a tres minutos) y la posibilidad de terminar la exposición rápidamente (con un lavado vaginal o quitando el dispositivo) ayudan a reducir la duración de estos efectos adversos si ocurren mientras se está monitoreando a la paciente [1-3].

En 2021, una evaluación europea de los datos de farmacovigilancia identificó, hasta el 31 de mayo de 2020, un total de 37 casos de muerte fetal o neonatal asociados a la hiperestimulación uterina y la ruptura del útero en mujeres que recibieron dinoprostona. Los factores de riesgo identificados fueron: dosis excesivas, un intervalo insuficiente entre las dosis, el uso simultáneo de oxitocina o un parto previo por cesárea [4]. En Francia, se actualizaron los resúmenes de las características del producto (RCP) de los medicamentos que contienen dinoprostona; se añadió la advertencia: “*se han informado casos de muerte fetal, nacimiento sin vida y muerte neonatal después*

*de la administración de dinoprostona, sobre todo después de eventos graves como una ruptura uterina*”. El RCP también dice que se debería hacer un monitoreo continuo de la actividad uterina y de la frecuencia cardíaca fetal mientras se usa dinoprostona [1]. Además, la Agencia francesa de Productos para la Salud (ANSM) publicó un recordatorio para no administrar dinoprostona a mujeres que estén utilizando oxitocina o que tengan un historial de cirugías por cesárea o de cualquier otra cirugía uterina asociada a un riesgo de ruptura. Por último, la ANSM recomienda tomar precauciones si se usa dinoprostona en un embarazo múltiple o en una paciente con ruptura prematura de las membranas [5].

En la práctica, la dinoprostona por vía vaginal es un medicamento que se usa habitualmente para inducir el parto en mujeres embarazadas, siempre que se preste atención cuidadosa a los factores que podrían aumentar el riesgo de ruptura uterina y muerte fetal, y que se garantice que se realizará un monitoreo continuo.

**Referencias**

1. ANSM “RCP-Propess” 12 July 2021 + “RCP-Prepidil” 23 July 2021 + “RCP-Prostine E2 1 mg/3 g” 23 July 2021 + “RCP-Prostine E2 2 mg/3 g” 23 July 2021: 21 pages.
2. “Misoprostol (Angusta®) par voie orale et déclenchement du travail” *Rev Prescrire* 2019; 39 (425): 179 (full digital version, in French: 3 pages).
3. “Pharmacology of prostaglandins, in brief” *Prescrire Int* 2015; 24 (162): 184.
4. HMA “PSUR Follow up response assessment report. Dinoprostone. SE/H/ PSUFU/00001104/201909” 12 May 2021: 11 pages.
5. ANSM “Rappels sur le bon usage des spécialités à base de dinoprostone pour limiter les risques d’hyper stimulation utérine, de rupture utérine et de mort fœtale/néonatale” 12 October 2021: 2 pages.

**La AEMPS informa sobre datos clínicos observados con el uso de rucaparib (▼ Rubraca®) como tratamiento oncológico en tercera línea o posterior**

Agencia Española de Medicamentos y Producción Sanitaria, 29 de abril de 2022

<https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/medicamentos-uso-humano-3/2022-muh/la-aemps-informa-sobre-datos-clinicos-observados-con-el-uso-de-rucaparib-%e2%96%bcrubraca-como-tratamiento-oncologico-en-tercera-linea-o-posterior/#info2>

- Los datos preliminares del estudio ARIEL4, indican que las pacientes que recibieron rucaparib como tratamiento en tercera línea o posterior de cáncer de ovario tienen peores resultados en términos de supervivencia global que aquellas que recibieron quimioterapia
- La EMA ha iniciado una revisión de los datos de este estudio para evaluar el impacto de esta información en relación con el uso de rucaparib en pacientes adultas que hayan sido tratadas con dos o más líneas previas de quimioterapia con platino y que no son capaces de tolerar más quimioterapia basada en platino
- Mientras se lleva a cabo esta revisión se recomienda que los médicos no inicien nuevos tratamientos con rucaparib en esta indicación
- Esta recomendación no aplica a la indicación de uso de rucaparib en monoterapia para el tratamiento de mantenimiento después de la quimioterapia
- Los datos de seguridad observados con rucaparib en el estudio ARIEL4 parecen consistentes con el perfil de seguridad conocido para este medicamento
- La AEMPS informará puntualmente de los resultados de la evaluación del CHMP y de las medidas regulatorias que se deriven de ellos

El resto de esta información se puede acceder en el enlace del encabezado

## Asociación entre el uso de macrólidos orales por pacientes ambulatorios con la pérdida de audición neurosensorial en niños, adolescentes y adultos jóvenes.

(Association of outpatient oral macrolide use with sensorineural hearing loss in children, adolescents, and young adults).

Dabekausen KFAA, Andriotti T, Ye J, et al.

JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2022;148(9):820–827. doi:10.1001/jamaoto.2022.1293

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022;25(4)*

**Tags:** antibióticos, sordera, infecciones en pediatría, penicilina

### Puntos clave

**Pregunta.** El tratamiento de pacientes ambulatorios con macrólidos de administración oral ¿se asocia a la pérdida de audición neurosensorial pediátrica en una población de pacientes representativa a nivel nacional?

**Resultados.** En este estudio de casos y controles con análisis multivariable que incluyó a 875 pares de niños, adolescentes y adultos jóvenes, donde los pares estaban emparejados según las variables de interés, el diagnóstico de pérdida auditiva neurosensorial se asoció con mayores probabilidades de exposición a macrólidos en comparación con la exposición a penicilina. Las probabilidades de exposición a macrólidos fueron significativamente mayores cuando habían transcurrido entre 181 y 365 días entre el consumo de los macrólidos y la realización de las pruebas de audición y les dieran el diagnóstico.

**Significado.** El 56% de las pérdidas auditivas neurosensoriales pediátricas son idiopáticas, y los datos de este estudio sugieren que hay que estudiar mejor si los macrólidos son un posible factor de riesgo. Estos hallazgos pueden ayudar a orientar las recomendaciones para los padres y el seguimiento de los niños, adolescentes y adultos jóvenes expuestos.

### Resumen

**Importancia.** Publicaciones previas han informado sobre el desarrollo esporádico de pérdida de audición neurosensorial (SNHL) tras la administración de terapia intravenosa o de dosis altas de macrólidos a adultos con condiciones comórbidas, pero las investigaciones sobre el efecto auditivo del tratamiento oral con macrólidos de niños, adolescentes y adultos jóvenes son limitadas.

**Objetivo.** Determinar si el uso ambulatorio de la terapia oral con macrólidos en una muestra amplia se asocia con un mayor riesgo de SNHL pediátrica en el análisis de una muestra representativa a nivel nacional.

**Diseño, entorno y participantes.** Se realizó un estudio retrospectivo de casos y controles que incluyó a 875 pares de niños, adolescentes y adultos jóvenes, emparejados por edad, sexo y el tiempo transcurrido desde la fecha de prescripción. Se

identificó a todos los pacientes pediátricos elegibles y a las parejas en el sistema de seguro médico militar TRICARE de EEUU, y fueron atendidos entre el 1 de octubre de 2009 y el 30 de septiembre de 2014.

**Exposiciones.** Se comparó el tratamiento ambulatorio de los pacientes pediátricos con macrólidos orales y con penicilina.

**Resultados y medidas principales.** El resultado clínico de interés fue la SNHL en niños, adolescentes y adultos jóvenes. Se utilizó una regresión logística condicional multivariable para comparar el riesgo de la exposición previa a macrólidos con la exposición previa a la penicilina, ajustada por otros factores de riesgo y posibles factores de confusión. Además, se evaluaron cuatro periodos de tiempo entre la exposición y el diagnóstico.

**Resultados** Se incluyeron 875 pares de niños, adolescentes y adultos jóvenes elegibles. La edad media (DE) de los participantes fue de 5,7 (4,9) años; 1082 participantes eran hombres (62%), 58 eran asiáticos (3%), 254 negros (15%), 1152 blancos (66%), y 286 de raza y etnia nativa americana y de otro tipo (no se disponía de mayor desglose en la base de datos TRICARE) (16%). En el análisis multivariable, cuando se incluyeron todos los periodos de exposición, los participantes con SNHL tenían mayores probabilidades de haber recibido una prescripción de macrólidos en comparación con una prescripción de penicilina (razón de probabilidades ajustada, 1,31; IC del 95%, 1,05-1,64). Las probabilidades de haber estado expuesto a macrólidos fueron significativamente mayores que las de la exposición a la penicilina cuando el diagnóstico y las pruebas diagnósticas se hicieron más de 180 días después de la exposición al antibiótico (odds ratio ajustada, 1,79; IC del 95%, 1,23-2,60).

**Conclusiones y relevancia.** Los resultados de este estudio de casos y controles de una población de pacientes representativa a nivel nacional sugieren que los niños, adolescentes y adultos jóvenes con SNHL tuvieron mayores probabilidades de haber consumido macrólidos por vía oral que de haber usado penicilina, particularmente cuando recibieron un diagnóstico más de 180 días después de la exposición al macrólido. Se justifica un estudio adicional sobre la asociación de macrólidos con SNHL en niños, adolescentes y adultos jóvenes.

## Rivaroxabán + amiodarona: hemorragia digestiva

*Rev Prescrire* 2022; 31 (237): 129

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022;25(4)*

**Tags:** Xarelto, hemorragia, apixaban, edoxaban, Eliquis, Lixiana, anticoagulantes, xabanes

En 2021, el centro de farmacovigilancia de la OMS analizó 24 informes de hemorragias digestivas atribuidas a la interacción

entre *rivaroxabán* (Xarelto) y *amiodarona* que se habían registrado en su base de datos de farmacovigilancia hasta diciembre de 2020. Todos los casos fueron graves, y tres pacientes murieron [1].

La mediana de edad de los pacientes fue de 74 años. La dosis diaria de *rivaroxabán* y *amiodarona* —en los casos en los que se supo— concordaba con la dosis recomendada en el resumen de las características del producto (RCP). Cinco pacientes padecían una insuficiencia renal, lo que puede contribuir a las sobredosis por *rivaroxabán*, ya que un tercio de este fármaco se elimina de forma inalterada por la orina [1].

La *amiodarona* es un inhibidor de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 y de la glucoproteína P. Puede elevar la concentración plasmática de *rivaroxabán*, que se metaboliza y excreta por estas vías y, por lo tanto, aumenta el riesgo de hemorragia [2]. En 11 casos, hubo al menos otros cuatro factores que contribuyeron a aumentar el riesgo de hemorragia por *rivaroxabán*, particularmente el uso simultáneo de medicamentos que conllevan un riesgo de interacciones farmacocinéticas o hemorragia [2,3].

**En la práctica**, el *rivaroxabán* y los otros xabanes —*apixabán* (Eliquis) y *edoxabán* (Lixiana)—, como todos los

anticoagulantes, conllevan un riesgo de hemorragia. Su uso exige que se tomen precauciones, dado que el riesgo de hemorragia (o de trombosis, cuando no es suficientemente eficaz) aumenta en diferentes situaciones, y no hay análisis de laboratorio de uso rutinario que midan su acción anticoagulante, ni antidotos con eficacia clínica demostrada. El efecto combinado de factores múltiples —cada uno reduciendo en parte el metabolismo o la eliminación renal de los xabanes— puede causar una sobredosis y aumentar el riesgo de padecer una hemorragia. Estos factores incluyen la insuficiencia renal y el uso simultáneo de otros inhibidores enzimáticos.

#### Referencias

1. Rudolph A “Amiodarone and rivaroxaban and gastrointestinal haemorrhage” WHO Pharmaceuticals Newsletter 2021; (4): 13-20.
2. Prescrire Rédaction “Xabans: apixaban, etc.” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2022.
3. Prescrire Editorial Staff “Apixaban, edoxaban, rivaroxaban: situations with a high risk of bleeding or thrombosis” *Prescrire Int* 2020; **29** (219): 238-241.

### Cambios en las visitas a los servicios de urgencias por síndrome de hiperémesis por cannabis tras la legalización del cannabis recreativo y su posterior comercialización en Ontario, Canadá (*Changes in emergency department visits for cannabis hyperemesis syndrome following recreational cannabis legalization and subsequent commercialization in Ontario, Canada*)

Myran DT, Roberts R, Pugliese M, Taljaard M, Tanuseputro P, Pacula RL.

*JAMA Netw Open.* 2022;5(9):e2231937. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.31937

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022;25(4)*

**Tags:** cannabis, hiperémesis, eventos adversos del cannabis, legalización del cannabis

#### Puntos clave

**Pregunta** ¿Ha habido cambios en las visitas al servicio de urgencias por síndrome de hiperémesis por cannabis (SHC) después de la legalización del cannabis y el posterior crecimiento (es decir, mejor disponibilidad de tiendas y productos) del mercado minorista de cannabis en Ontario, Canadá?

**Resultados.** En este estudio transversal que incluye 12.866 visitas a urgencias por SHC por parte de 8.140 personas, las tasas de visitas a urgencias por SHC se multiplicaron por 13 en 7,5 años. La legalización no se asoció a un aumento de las visitas por SHC, pero sí el crecimiento del mercado, que coincidió con la pandemia de covid-19.

**Significado.** Estos hallazgos sugieren que la comercialización de cannabis puede ser un impulsor del aumento de las visitas a urgencias por SHC en Ontario; por lo tanto, los profesionales de la salud deben conocer los síntomas y el tratamiento de SHC.

#### Resumen

**Importancia.** Investigaciones previas sugieren que la legalización del cannabis recreativo se asocia al aumento del síndrome de hiperémesis por cannabis (SHC), pero no está claro cómo la comercialización del cannabis (es decir, un mayor acceso a las tiendas minoristas, así como una mayor variedad y potencia de los productos de cannabis) se podría asociar a dichos cambios.

**Objetivos.** Estudiar los cambios en el número y las características de las visitas por SHC a las salas de emergencias

(DE) antes y después de la legalización del cannabis en Ontario, Canadá.

**Diseño, entorno y participantes.** Este estudio transversal repetido utilizó un análisis de series temporales interrumpidas para estudiar los cambios inmediatos y graduales en las visitas por SHC a los servicios de urgencias de Ontario, Canadá, durante tres períodos de tiempo: antes de la legalización del cannabis (enero de 2014 a septiembre de 2018), la legalización con restricciones de productos y tiendas minoristas (octubre de 2018 a febrero de 2020), y la comercialización de nuevos productos y apertura de tiendas, que coincidió con la pandemia de covid-19 (marzo de 2020-junio de 2021). Los datos se obtuvieron de las bases de datos administrativos de los servicios de salud que se recopilan y vinculan de forma rutinaria. Se incluyeron todos los individuos de 15 años y mayores que eran elegibles para recibir Cobertura de Salud Universal de Ontario. Los datos se analizaron entre marzo y julio de 2022.

**Principales resultados y medidas.** Recuento mensual de visitas a urgencias por SHC per cápita.

**Resultados.** Durante el estudio hubo 12.866 visitas a urgencias por SHC por parte de 8.140 individuos. En general, la edad media (DE) fue de 27,4 (10,5) años, con 2.834 individuos (34,8%) de entre 19 y 24 años, 4.163 (51,5%) eran mujeres, y 1.353 individuos (16,6%) habían realizado una visita a urgencias de salud mental o habían sido hospitalizados por ese tipo de problemas durante los 2 años previos a su primera visita a urgencias por SHC. Casi el 10% de las visitas (1.135 visitas [8,8%]) requirieron ingreso hospitalario.

Las tasas mensuales de visitas por SHC a urgencias aumentaron 13 veces durante el período de estudio de 7,5 años, de 0,26 visitas por cada 100.000 habitantes en enero de 2014 a 3,43 visitas por cada 100.000 habitantes en junio de 2021. La legalización no se asoció con un cambio inmediato o gradual en las tasas de visitas a urgencias por SHC; sin embargo, la comercialización durante el período de la pandemia de covid-19 se asoció con un aumento inmediato de las tasas de visitas a urgencias por SHC (razón de tasas de incidencia o razón de densidades de incidencia [RDI], 1,49; IC del 95%, 1,31-1,70). Durante la comercialización, las tasas de visitas a urgencias por SHC aumentaron más entre las mujeres (RDI, 1,49; IC del 95%,

1,16-1,92) y en los individuos con edad legal para comprar cannabis (por ejemplo, edad de 19-24 años: RDI, 1,60; IC del 95%, 1,19-2,16) que entre los hombres (RDI, 1,08; IC del 95%, 0,85-1,37) y los individuos que no alcanzaban la edad legal para comprar cannabis (RDI, 0,78; IC del 95%, 0,42-1,45).

**Conclusiones y relevancia** Este estudio transversal encontró grandes incrementos en las visitas por SHC a urgencias cuando aumentó la comercialización de cannabis y se produjo la pandemia de covid-19. Se recomienda mejorar el conocimiento de los síntomas de SHC por parte del personal de urgencias en las regiones donde existen mercados legales de cannabis.

### Infusiones elaboradas con anís estrellado: Precaución en su uso

María Vega

Boletín de Farmacovigilancia n°20, Instituto de Salud Pública, Ministerio de Salud de Chile, junio de 2022

<https://www.ispch.cl/newsfarmacovigilancia/20/images/parte06.pdf>

Aunque la medicina moderna puede estar disponible en los países en desarrollo, las hierbas medicinales (fitomedicinas) a menudo han mantenido su popularidad, por razones históricas y culturales. Al mismo tiempo, muchas personas en los países desarrollados han comenzado a utilizar terapias consideradas alternativas o complementarias, incluidas las hierbas medicinales [1].

En Chile, los medicamentos herbarios tradicionales son considerados un tipo de producto farmacéutico, de acuerdo a lo establecido en el Decreto Supremo N°3/10, que aprueba el reglamento del sistema nacional de control de los productos farmacéuticos de uso humano, y se definen como aquellos constituidos por las plantas o partes de plantas, frescas o desecadas, enteras o trituradas, envasadas y etiquetadas artesanalmente y rotuladas con la denominación utilizada por la costumbre popular en el ámbito de las tradiciones culturales chilenas, que hayan sido reconocidos en la respectiva norma técnica aprobada por decreto supremo del Ministerio [2].

El Ministerio de Salud publicó, en el año 2009, el listado de los medicamentos herbarios tradicionales reconocidos en Chile por sus propiedades medicinales, los cuales corresponden a 103 especies vegetales. Dentro de este listado, se encuentran descritas dos especies vegetales de anís, correspondientes a las especies anís verde *Pimpinella anisum* L. y anís estrellado *Illicium verum* [3]. Si bien, a ambas especies se les reconoce propiedades medicinales, es el anís estrellado en el que nos centraremos en esta revisión.

El anís estrellado se trata de una planta de la familia de las esquisandráceas, proveniente de China (*Illicium verum* Hook f), también conocida como anís de estrella o badiana. Su fruto está formado por seis a once folículos (habitualmente ocho), organizados como una estrella, sus semillas y el ácido esencial extraído de los frutos contienen diversos principios activos, entre los cuales se encuentran aceites esenciales como el E-anetol (80-90%) y estragol, ácidos orgánicos, flavonoides, taninos, mucílagos, aceites fijos y lactonas sesquiterpénicas convulsivantes (veranisatinas A y B) [4,5].

El anís estrellado es utilizado tradicionalmente en infusiones como “remedio casero” para favorecer la expulsión de gases,

disminuir las flatulencias y cólicos en los lactantes y se le atribuyen, además, propiedades diaforéticas, expectorantes, galactógenas, antimicrobianas, antiinflamatorias y antioxidantes, entre otras [3,4].

Es importante tener presente que su uso sólo está avalado por la tradición, no existiendo evidencia científica acerca de su eficacia terapéutica, ni tampoco consenso en el modo de preparación de su infusión, pudiendo su dosificación resultar confusa, favoreciendo la ingesta abusiva. Además, el agradable sabor y la creencia popular en su seguridad, puede provocar un uso exagerado con graves consecuencias para la salud, como ha sido documentado en la literatura [6].

Aunque el anís estrellado pudiese tener alguna utilidad terapéutica, su utilización no controlada conlleva un riesgo potencial para la salud. Por un lado, a dosis altas, los aceites esenciales anetol y estragol pueden producir neurotoxicidad, provocando delirios, convulsiones e incluso depresión del sistema nervioso central, coma, depresión respiratoria y muerte [4].

Por otro lado, existe otra planta de características morfológicas muy similares, el *Illicium anisatum*, Siebold o Linné, también denominado *I. religiosum*, badiana de Japón o shikimi, que no tiene propiedades medicinales, pero sí efectos secundarios graves para la salud. A veces se confunden las dos especies, lo cual provoca la contaminación en los productos comercializados y, con ello, el aumento de la toxicidad [7].

Recientemente, el ISP publicó un listado de monografías de plantas tóxicas presentes en el país, en este listado se encuentra el Anís estrellado japonés (*Illicium anisatum* L.), el cual, como se mencionó anteriormente, es perjudicial para la salud, debido a su toxicidad, ya que posee entre sus componentes anisatina y veranisatinas A, B y C, que son lactonas sesquiterpénicas y actúan como neurotoxinas potentes. En dichas monografías, se entregan detalles sobre los componentes y efectos tóxicos de esta y otras especies vegetales [8].

Por otra parte, en el año 2017, el Instituto de Salud Pública publicó una nota informativa [6] sobre la intoxicación por anís estrellado, en la cual se recomendó no administrar infusiones

elaboradas con anís estrellado en lactantes y niños, por su potencial tóxico, instando a los pacientes que deseen utilizar medicamentos herbarios tradicionales, a tener en cuenta las siguientes recomendaciones:

- Los medicamentos herbarios tradicionales deben usarse con el mismo cuidado que cualquier otro medicamento, dado que se pueden presentar efectos adversos tras su utilización.
- Deben seguirse las recomendaciones de uso, señaladas en el documento que contiene el listado de medicamentos herbarios tradicionales, aprobado por el Ministerio de Salud disponible en el siguiente Link:  
<http://web.minsal.cl/sites/default/files/files/Libro%20MHT%202010.pdf>
- Evitar el uso prolongado.
- Consultar o informar a su médico y pedir consejo en temas concretos.
- Comprar los medicamentos herbarios tradicionales, únicamente en establecimientos que cuenten autorización sanitaria.
- Ser consciente de la posibilidad de interacciones entre la planta medicinal y otros medicamentos.
- Los medicamentos herbarios tradicionales autorizados son aquellos incluidos en el listado aprobado por el Ministerio de Salud, deben estar envasados artesanalmente como especies vegetales aisladas, no mezcladas, y consignar en sus rótulos sólo aquellas propiedades reconocidas. Esta información puede consultarse en el siguiente link:  
<http://web.minsal.cl/sites/default/files/files/Libro%20MHT%202010.pdf>
- Si presenta algún efecto adverso, interrumpa su uso y consulte con su médico o su farmacéutico.
- No debe usarse plantas medicinales en individuos vulnerables (por ejemplo: lactantes, mujeres embarazadas o que estén en período de lactancia) sin consultar a un profesional.

Cada cierto tiempo se publican artículos médicos [7] y también de prensa [9,10] que informan respecto a intoxicación por anís estrellado, en Chile. Sin embargo, esta situación, no se ve reflejado en los reportes de reacciones a adversas notificadas al Centro Nacional de Farmacovigilancia, ya que desde el año 2000 a la fecha, se ha notificado de manera oficial sólo una reacción

adversa a anís estrellado, por lo cual se estima la posibilidad de una subnotificación.

El Instituto de Salud Pública, recuerda a los profesionales de la salud que deben notificar al Centro Nacional de Farmacovigilancia cualquier sospecha de reacción adversa que pudiera haber sido provocada por medicamentos herbarios tradicionales que contengan anís estrellado, así como las de cualquier otra planta incluida en el listado aprobado por el Ministerio de Salud.

#### Referencias

1. World Health Organization. [En línea]. WHO monographs on selected medicinal plants. Disponible en <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42052/9241545178p df?sequence=1&isAllowed=y>
2. Ministerio de Salud. Reglamento Del Sistema Nacional De Control De Los Productos Farmacéuticos De Uso Humano. DS3/2010.
3. MINSAL. Minsal.cl. [En línea]. Medicamentos herbarios tradicionales 103 especies vegetales. Disponible en: <http://web.minsal.cl/sites/default/files/files/Libro MHT 2010.pdf>
4. Colegio de Farmacéuticos de la provincia de Santa Fe. e-boletín de drogas y medicamentos, Año VIII - N° 96 – Diciembre de 2017. Disponible en <http://colfarsfe.org.ar/wp-content/uploads/2016/09/e-boletin-96.pdf>
5. Del villar, J.A, Melo, E. Guía de plantas medicinales del Magreb. Barcelona 2010. [En línea]. Anís estrellado. Disponible en: [https://www.areasaludbadajoz.com/images/datos/elibros/guia\\_plantas\\_medicinales\\_magreb.pdf](https://www.areasaludbadajoz.com/images/datos/elibros/guia_plantas_medicinales_magreb.pdf)
6. Instituto de Salud Pública. Nota informativa 2017. Intoxicación Por Anís Estrellado. Disponible en: <https://www.ispch.cl/sites/default/files/comunicado/2017/08/Nota%20informativa%20de%20Farmacovigilancia%20Intoxicaci%C3%B3n%20por%20An%C3%ADs%20Estrellado.pdf>
7. Moraga F, Ballester N. Intoxicación por anís estrellado: A propósito de un caso en un recién nacido. Rev chil pediatr 2003; 74; 411-414. Disponible en: [https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0370-41062003000400009](https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062003000400009)
8. Instituto de Salud Pública. Listado de plantas toxicas para Chile, Anís estrellado Japones. Disponible en: <https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2021/10/An%C3%ADsEstrellado-Japon%C3%A9s-21072021A.pdf>
9. Paolo cordero. Meganoticias. Lactante con convulsiones tras consumir infusión con anís estrellado: UC realiza advertencia por toxicidad. Disponible en: <https://www.meganoticias.cl/nacional/198809-lactante-con-convulsiones-tras-consumir-infusion-con-anisestrellado-uc-realiza-advertencia-por-toxicidad.html>
10. Ximena Valenzuela. Diario Concepción. Detectan intoxicación de lactante con infusiones de anís estrellado. Disponible en: [www.diarioconcepcion.cl/ciudad/2021/04/24/detectan-intoxicacion-de-lactante-con-infusiones-de-anis-estrellado.html](http://www.diarioconcepcion.cl/ciudad/2021/04/24/detectan-intoxicacion-de-lactante-con-infusiones-de-anis-estrellado.html)

## Otros Temas de Farmacovigilancia

### La FDA advierte a los consumidores que no utilicen productos comercializados para eliminar lunares y otras lesiones cutáneas frecuentes

(News Brief: FDA warns consumers not to use products marketed for removing moles and other common skin lesions)  
Worst Pills, Best Pills Newsletter septiembre 2022

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022;25(4)*

**Tags:** lunares, queratosis seborreica, papilomas cutáneos, alerta FDA

El 9 de junio de 2022, la FDA emitió un aviso a los consumidores en el que instaba a no utilizar productos comercializados para la eliminación de lunares y otras lesiones cutáneas -como la queratosis seborreica y los papilomas cutáneos- debido al riesgo de efectos adversos potencialmente peligrosos [1]. Entre éstos se incluyen lesiones cutáneas, infecciones que requieren antibióticos, cicatrices o decoloraciones permanentes y retrasos en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de piel.

La agencia destacó que actualmente no hay medicamentos aprobados por la FDA para el tratamiento de lunares, queratosis seborreicas o papilomas cutáneos. Los lunares pueden aparecer en cualquier parte de la piel y tienen una gran variedad de formas, tamaños y colores (frecuentemente marrón, negro o bronceado). La mayoría de los lunares son benignos, pero una minoría se pueden transformar en melanoma, un tipo de cáncer de piel. Las queratosis seborreicas son crecimientos verrugosos benignos que suelen ser de color marrón, mientras que los papilomas cutáneos son pequeños trozos de tejido blando, carnoso y del color de la piel que sobresalen de la misma, normalmente en lugares donde hay roce, como el cuello o las

axilas. La FDA advirtió que los productos comercializados para la eliminación cosmética de lunares, papilomas cutáneos u otras lesiones de la piel suelen contener altas concentraciones de ácido salicílico u otras sustancias químicas potencialmente peligrosas. En muchos casos, el uso de estos productos no eliminará toda la lesión, y podría ser que ni siquiera parte de ella. E incluso si se elimina la lesión, puede causar daños permanentes en la piel circundante.

La FDA aconseja que si observan que un u otra lesión cutánea crece, cambia, sangra o duele busquen atención médica. Las personas no deben intentar tratar las lesiones cutáneas por sí mismas. Es importante señalar que el intento de autoextirpación de una lesión cutánea puede dificultar que el médico determine si se trata de un cáncer de piel y elabore un plan de tratamiento eficaz. Además, si un cáncer de piel no se elimina por completo, puede crecer y posiblemente extenderse a otras partes del cuerpo.

#### Referencias

1. Food and Drug Administration. Products marketed for removing moles and other skin lesions can cause injuries, scarring. June 9, 2022. <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/products-marketed-removing-moles-and-other-skin-lesions-can-cause-injuries-scarring>. Accessed July 25, 2022.

### Reacciones adversas mortales a medicamentos en niños: Un estudio descriptivo que utiliza la base de datos de farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud, 2010-2019. (Fatal adverse drug reactions in children: A descriptive study in the World Health Organization pharmacovigilance database, 2010-2019.)

J-L. Montastruc

*Br J Clin Pharmacol.* 2022 Jul 26. doi:10.1111/bcp.15470

<https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.15470>

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022;25 (4)*

**Tags:** farmacovigilancia en pediatría, reacciones adversas mortales a medicamentos, vacunas, medicamentos para el sistema nervioso central, antineoplásicos, inmunomoduladores, bosentan, diferencias en notificación por continente y edad

#### Resumen

**Objetivos.** Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) representan una carga importante para la salud pública. Hay poca información sobre las RAM mortales en niños. Esta población corre un riesgo particular por su inmadurez metabólica y fisiológica, el uso frecuente de medicamentos por fuera de indicación y los pocos estudios de farmacología clínica pediátrica. Este estudio investigó las principales características de las muertes relacionadas con medicamentos que se registraron durante la última década en la base de datos de farmacovigilancia de la OMS.

**Métodos.** Se analizaron las muertes pediátricas (<18 años) que notificaron los médicos entre 2010 y 2019. Se describieron los casos según la edad, el sexo y los fármacos sospechosos, y se

hicieron análisis de desproporcionalidad para detectar las diferencias según el sexo, la edad y los continentes calculando la razón de probabilidad (odds ratio o OR) de notificación con un intervalo de confianza del 95%.

**Resultados.** Entre las 1.198.560 notificaciones pediátricas registradas, 1.585 (0,13%) fueron mortales y ocurrieron principalmente en niños de 28 días a 23 meses. La mayoría de las notificaciones procedían de América y Europa, no hubo grandes diferencias entre niños y niñas e involucraban, además de antiinfecciosos (principalmente vacunas), a medicamentos para el sistema nervioso central (vigabatrina, paracetamol, metilfenidato...), antineoplásicos/inmunomoduladores (principalmente talidomida) y cardiovasculares (principalmente bosentan). Se encontraron grandes diferencias según los continentes y la edad. La probabilidad de notificación fue mayor en varones, de menos de 23 meses, en las Américas y en África.

**Conclusión.** Las RAM mortales representaron una pequeña parte (alrededor de 1/1000) del total de RAM pediátricas registradas y fueron más frecuentes en varones durante los dos primeros años de vida. Además de los fármacos antiinfecciosos (vacunas), los

neuropsiquiátricos fueron los que estuvieron implicados más frecuentemente, con grandes diferencias según los continentes y los grupos de edad.

### Reacciones adversas a los medicamentos en pediatría tras la formación del personal sanitario: Un estudio de cohorte observacional (*Pediatric adverse drug reactions: An observational cohort study after health care workers' training*)

Claudia Balsamo, Chiara Del Bono, Gennaro Pagano, Valentina Valastro, Chiara Ghizzi, Francesca Lombardi

*The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics* 2022; 27 (4): 324–329.

<https://doi.org/10.5863/1551-6776-27.4.324>

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2022;25 (4)

**Tags:** reacciones adversas a medicamentos em pediatría, Bolonia, trastornos generales, lugar de administración, capacitación personal sanitario.

#### Resumen

**Objetivo.** Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) en pediatría son un problema de salud pública importante pero subestimado. Este estudio describe las RAM registradas en una población pediátrica en Bolonia, y demuestra que las RAM se podrían detectar mejor tras la formación del personal de salud.

**Métodos.** Tras sensibilizar al personal sanitario se reclutó una cohorte prospectiva entre el 1 de julio de 2016 y el 30 de junio de 2019, y se comparó con una cohorte retrospectiva inscrita entre 2013 y 2016. Las RAM se clasificaron por órganos y sistemas y los medicamentos se clasificaron según el Sistema de Clasificación Anatómica Terapéutica Química (ATC, por sus iniciales en inglés).

**Resultados.** Se reclutaron retrospectivamente (periodo 2013-2016) a 78 pacientes pediátricos con RAM, y prospectivamente

(periodo 2016-2019) a 127 niños. En ambos periodos, la mayoría de las RAM notificadas se clasificaron como reacciones no graves (68,8%). Las RAM más frecuentes fueron trastornos generales y en el lugar de administración. Durante el periodo 2013 a 2016 las vacunas fueron la causa más frecuente de RAM (83,3%) y los que más reportaron fueron los trabajadores de la salud que no eran médicos (84,6%), mientras que, durante el segundo periodo, los médicos fueron los que más reportaron (65,4%) y las RAM relacionadas con las vacunas disminuyen significativamente (55,1%). Durante el periodo 2016 a 2019 el número de categorías de medicamentos fue mayor que en el periodo 2013 a 2016 (24 vs 8). Los pacientes con RAM por vacunas tuvieron con mayor frecuencia un resultado favorable (63%).

**Conclusiones.** Este estudio demuestra que la farmacovigilancia activa y la sensibilización del personal de salud se asocian a una mejor detección de las RAM, y proporciona información valiosa sobre el perfil de seguridad de los medicamentos en los pacientes pediátricos.

### Incidencia y potencial para prevenir los ingresos hospitalarios por reacciones adversas a medicamentos en Francia: Un estudio observacional prospectivo (IATROSTAT). (*Incidence and preventability of hospital admissions for adverse drug reactions in France: A prospective observational study [IATROSTAT]*)

ML Laroche, S Gautier, E Polard et al, IATROSTAT study group.

*Br J Clin Pharmacol.* 2022, 24 de agosto doi: 10.1111/bcp.15510

<https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.15510>

Resumen traducido por Salud y Fármacos y publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2022;25 (4)

**Tags:** Francia, ingresos hospitalarios por reacciones adversas a medicamentos, RAM, IATROSTAT, reacciones adversas a medicamentos prevenibles, medicamentos nuevos de riesgo.

#### Resumen

**Objetivos.** En el último estudio que se realizó en Francia en 2007, la incidencia de ingresos hospitalarios (IH) relacionados con las reacciones adversas a medicamentos (RAM) fue del 3,6%. El objetivo del presente estudio fue evaluar la incidencia de los ingresos hospitalarios por RAM (IH-RAM) en Francia y describir sus características y la posibilidad de prevenirlos.

**Métodos.** Estudio prospectivo multicéntrico en una muestra de salas de hospitales públicos franceses seleccionadas al azar (abril-julio de 2018). Se incluyó a los pacientes ingresados durante una semana. Los casos de IH-RAM fueron recopilados por la red de Centros Regionales de Farmacovigilancia de Francia. Un comité independiente validó los posibles casos y la posibilidad de haber prevenido las RAM.

**Resultados.** La incidencia de IH-RAM fue del 8,5% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 7,6-9,4%), aumentó con la edad del paciente (3,3% [IC del 95%: 1,8-5,5%]  $\leq 16$  años vs. 10,6% [IC del 95%: 9,3-12,0%]  $\geq 65$  años). Las RAM más frecuentes fueron las hemorragias (8,8%), los trastornos hematológicos (6,5%), la insuficiencia renal aguda (6,3%), los trastornos de líquidos y electrolitos (6,0%) y las caídas (5,2%). Estas RAM involucraron a medicamentos nuevos, incluyendo: terapias dirigidas (22,8% de los antineoplásicos), anticoagulantes orales directos (29,6% de los antitrombóticos) y medicamentos basados en las incretinas (20,0% de los antidiabéticos). El 16,1% de las RAM fueron evitables porque los medicamentos implicados no se utilizaron de acuerdo con las monografías, los prospectos u otras guías terapéuticas. Las principales situaciones de incumplimiento tuvieron que ver con la dosis o la duración de uso (27,9%), la advertencia (23,2%), la precaución de uso (18,6%) y la automedicación inadecuada o el mal uso por parte de los pacientes (11,6%).

**Conclusión.** En Francia, la incidencia de IH-RAM aumentó drásticamente en la última década. Una proporción significativa estaban relacionadas con las nuevas clases farmacológicas y era prevenible. Estos resultados deberían provocar una reflexión profunda sobre las acciones preventivas para los medicamentos de riesgo.

#### Lo que ya se sabe sobre este tema

- En el último estudio nacional francés, de hace 10 años, el 3,6% de los ingresos hospitalarios (IH) estuvieron relacionados con reacciones adversas a medicamentos (RAM).
- Desde entonces se han adoptado medidas de prevención y se han comercializado varias clases de medicamentos nuevos que podrían modificar el espectro de las RAM.

### ¿Las estatinas provocan dolores musculares? Un análisis independiente

(Do statins cause muscle aches? An independent analysis)

MaryAnne Demasi, 14 de septiembre de 2022

<https://maryannedemasi.substack.com/p/do-statins-cause-muscle-aches>

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2022;25 (4)*

**Tags:** estatinas, dolores musculares, Colaboración de Ensayos sobre el Tratamiento del Colesterol, CTT, financiación de ensayos clínicos por parte de la industria, transparencia, diseño de ensayos clínicos, CORONA, GISSI-HF, inclusión y exclusión de participantes, recopilación de datos.

Los medicamentos para reducir el colesterol, llamados estatinas, se prescriben con mucha frecuencia; sin embargo, cerca del 50% de los pacientes abandonan las estatinas al año de iniciar la terapia [1].

La queja más frecuente son los problemas musculares: dolor, debilidad, calambres y molestias [2].

Pero ahora, un importante estudio publicado en *The Lancet* ha llegado a la conclusión de que las estatinas rara vez son las causantes de estos problemas [3].

El estudio ha acaparado la atención de los medios de comunicación internacionales y ha hecho que muchos pacientes se pregunten si sus médicos les creerán cuando se quejen de dolores musculares después de tomar una estatina [4,5].

El siguiente análisis sostiene que la conclusión de este nuevo estudio es errónea y destaca cómo el diseño de los ensayos de estatinas financiados por la industria oculta los daños musculares.

#### ¿Quién realizó el estudio?

Investigadores de la Colaboración de los que hacen Ensayos sobre el Tratamiento del Colesterol (*Cholesterol Treatment Trialists'* o CTT, por las iniciales en inglés) de la Universidad de Oxford hicieron el estudio.

Como es bien sabido, el grupo firmó un acuerdo legalmente vinculante con la industria patrocinadora de los ensayos de estatinas para acceder de manera exclusiva a los "datos individuales de los participantes" [6].

#### Lo que añade este estudio

- En Francia, la incidencia de los IH-RAM (8,5%) está aumentando, como en otros países, y se correlaciona con la edad de los pacientes.
- Una proporción significativa de nuevas clases farmacológicas (terapias dirigidas, fármacos basados en las incretinas, anticoagulantes orales directos) están implicadas en los IH-RAM.
- En el 16,1% de los casos, las RAM se consideraron evitables, ya que los medicamentos implicados no se utilizaron de acuerdo con las monografías, los prospectos u otras guías terapéuticas.

Sin embargo, había una condición. El grupo no podía compartir los datos de los ensayos con terceros investigadores, impidiendo así un escrutinio independiente.

Esto ha sido un punto delicado para muchos investigadores independientes que dicen que la ciencia, por su propia naturaleza, requiere escrutinio.

El grupo CTT forma parte de la Unidad de Servicios de Ensayos Clínicos (CTSU, por sus iniciales en inglés) de Oxford, una organización que ha recibido más de £260 millones en fondos de investigación de la industria farmacéutica, la gran mayoría de los fabricantes de hipocolesterolemiantes.

#### Los resultados

El meta-análisis del CTT de 23 ensayos clínicos aleatorios, en los que participaron 155.000 personas, descubrió que las estatinas no eran la causa del dolor muscular en más del 90% de quienes experimentaron síntomas, y que probablemente éstos se debían a "otras condiciones" como el envejecimiento.

En 19 ensayos de tratamiento con estatinas frente a placebo, hubo menos de un 1% de diferencia en el número de personas que declararon síntomas (27,1% de estatinas frente a 26,6% de placebo).

Las tasas de daños musculares fueron consistentes para las diferentes marcas de estatinas y bajo diferentes circunstancias clínicas, aunque las dosis más altas se asociaron a un riesgo visiblemente mayor.

El grupo CTT concluyó que los síntomas musculares son frecuentes en la población, y que cualquier pequeño aumento observado con las estatinas no supera sus beneficios cardiovasculares.

#### Análisis de expertos

**1. Si no se busca, no se encuentra.** Una evaluación válida de los daños musculares dependerá, en última instancia, de si los

ensayos obtuvieron tasas fiables de dolor muscular en los grupos tratados con placebo y con estatinas.

Peter Doshi, profesor adjunto de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Maryland, dijo: "Si la respuesta es 'no', entonces el cálculo utilizando los datos de los ensayos no nos ayuda realmente, ya que podríamos tener datos malos (o basura) con los que se obtienen resultados malos".

Doshi continuó diciendo: "Si un ensayo no encuestó adecuadamente a los pacientes sobre un tipo específico de evento

adverso, las tasas reportadas sobre esos eventos pueden ser muy poco fiables. En otras palabras, la recolección de datos inadecuada puede hacer que los resultados sean ambiguos o no sirvan de nada".

En el análisis del CTT, la mayoría de los ensayos con estatinas - el 78% (18/23)- no indagaron específicamente sobre los daños musculares, o bien siguieron siendo desconocidos. (Ver el Cuadro 1

*Cuadro 1: Resumen de los datos musculares recogidos en los ensayos incluidos*

Trial	Run-in type	Timing of routine FU visits	Type of event data collected	Muscle symptoms specifically enquired about at follow-up visits	CK assessed at baseline*	CK assessed at FU visits (months) *	CK assessed if muscle symptoms*
<b>Statin vs placebo</b>							
4S	Placebo	Every 6 weeks in first 18 months, then 6 monthly	All AEs	NK	Y	Every visit	NK
WOSCOPS	N (diet)	Every 3 months in first year, then 6 monthly	All AEs	N	Y	Every visit	Y
CARE	Placebo	At 6 weeks, then 3 monthly	All AEs	N	Y	Every visit	Y
AFCAPS/TextCAPS	Placebo	Every 6 weeks in first year, at 15 and 18 months, then 6 monthly	All AEs	NK	Y	Every visit	NK
LIPID	Placebo (+ diet)	Every 3 months in first year, then annually	SAEs plus some AEs	N	Y	Every 3 months	NK
LIPS	N	At 6 weeks and 6 months, then 6 monthly	All AEs	N	Y	Every visit	NK
HPS	Placebo > Active	Every 4 months in first year, then 6 monthly	SAEs plus some AEs	Y	N	None	Y
PROSPER	Placebo	Every 3 months	All AEs	N	Y	3 month visit	NK
ASCOT-LLA	N	At 6, 12 and 24 weeks, then 6 monthly	All AEs	N	N	None	N
ALERT	N	At 6 weeks then 6 monthly	All AEs	N	Y	Every visit	Y
CARDS	Placebo	At 1, 2, 3 and 6 months, then 6 monthly	All AEs	N	Y	Every visit	NK
4D	Placebo	At 1 and 6 months, then 6 monthly	All AEs	N	Y	Every visit	N
ASPEN	Placebo	At 1, 2, 3 and 6 months, then 6 monthly	All AEs	N	Y	12, 24, 36, 48	N
SPARCL	N	At 1, 3 and 6 months, then 6 monthly	All AEs	N	Y	Every visit	NK
CORONA	Placebo	At 6 and 12 weeks, then 3 monthly	All AEs	Y	Y	Every visit except 1.5	Y
GISSI-HF	N	At 1, 3 and 6 months, then 6 monthly	All AEs	Y	Y	1, 3, 6, 12, annually to 60	Y
JUPITER	Placebo	At 3 and 6 months, then 6 monthly	All AEs	N	Y	Close out visit only	NK
AURORA	N	At 3 and 6 months, then 6 monthly	All AEs	N	Y	Annually	Y
HOPE-3	Active	At 6 weeks and 6 months, then 6 monthly	SAEs plus some AEs	Y	Y	12, last visit	Y
<b>More intensive vs. less intensive statin (double blind)</b>							
PROVE-IT	N	At 2, 4 and 16 weeks, then 4 monthly	All AEs	N	Y	1, 4, 8, 16, 28	Y
A to Z	N	At 1 and 4 months, then 4 monthly	SAEs plus AEs that led to discontinuation or considered to be study-drug related	N	Y	Every visit	NK
TNT	Active	Every 3 months in first year, then 6 monthly	All AEs	N	Y	12, annually to 72	N
SEARCH	Active	At 2, 4, 8 and 12 months, then 6 monthly	SAEs plus some AEs	Y	Y	Every visit	N

\* This is the planned data collection timetable, however not all data was available and/or able to be utilized.

Y=Yes; N=No; NK=not known

*Columna resaltada: "Síntomas musculares que se indagaron específicamente en las visitas de seguimiento"*

*N = No; NK = No se sabe*

Un sistema de vigilancia pasiva, sin indagar activamente sobre los eventos adversos relacionados con el músculo, implica que podría haber daños que no fueron documentados.

En particular, la forma en que se documentaron los daños musculares en los ensayos de estatinas no fue consistente y no se definieron los criterios para etiquetar los daños musculares, por lo que fue problemático agregar los datos de forma que tuviera sentido.

Los autores del CTT reconocieron la limitación de su estudio:

La tasa agregada de notificación de cualquier dolor o debilidad muscular (es decir, para los grupos combinados que

recibieron estatinas y los que recibieron placebo) durante el primer año de tratamiento varió sustancialmente según el ensayo (apéndice p 10), desde el 1,0% hasta el 60,5%, lo que refleja la heterogeneidad en la forma en que se recopiló activamente la información.

Doshi comentó: "Se trata de una heterogeneidad bastante extrema".

Sin embargo, el hallazgo no le sorprendió. El equipo de investigación de Doshi obtuvo los datos de los ensayos con estatinas a través de la agencia de medicamentos de Canadá con el fin de analizar los métodos utilizados para determinar los

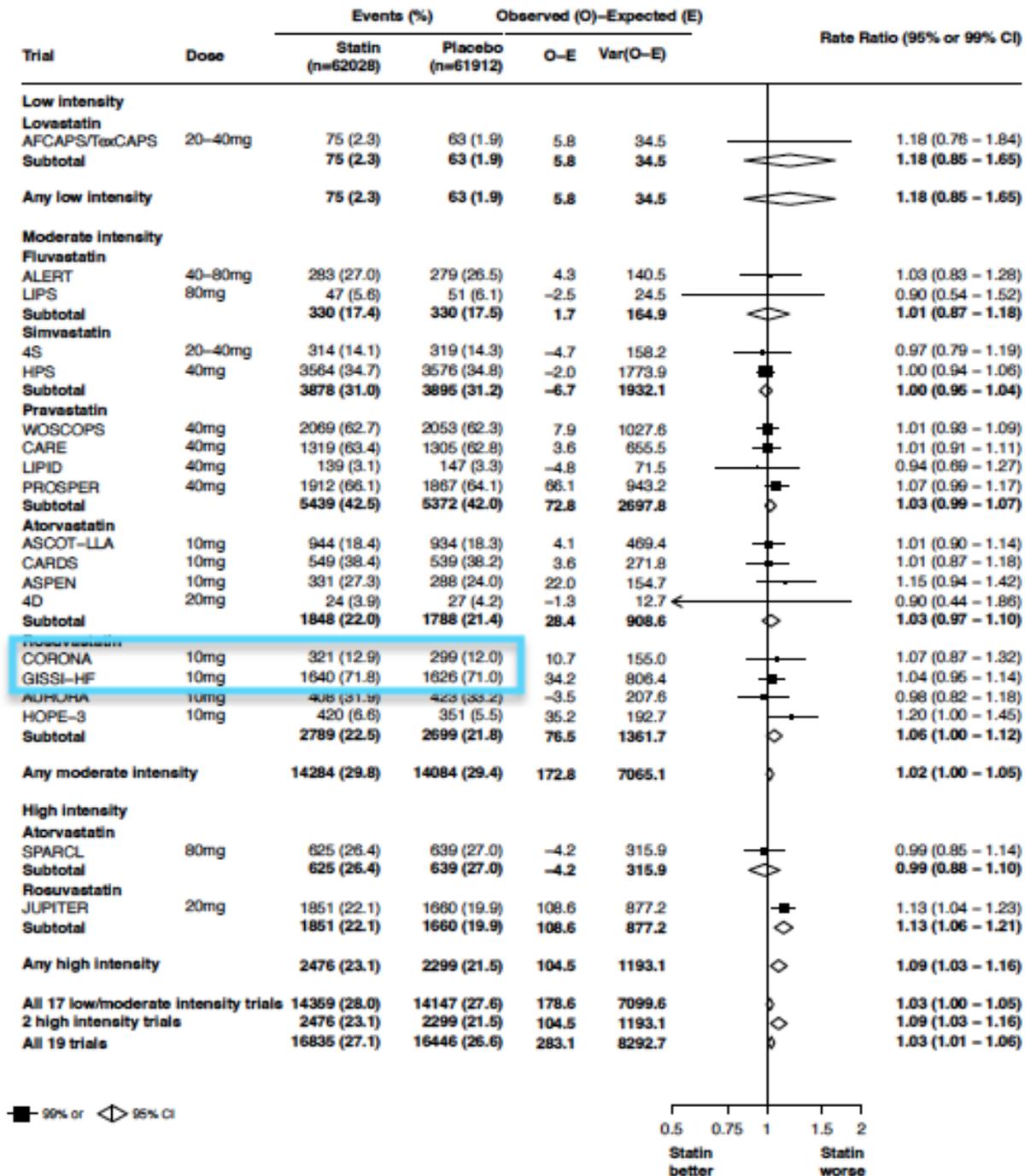
eventos musculares; su análisis de 23 ensayos se publicó recientemente en la revista *J Gen Intern Med* [7].

Doshi expresó: "Sólo 1 ensayo contaba con un sistema de vigilancia y notificación específico. Descubrimos que los 22 ensayos restantes carecían de una metodología adecuada de recogida de datos para determinar las tasas de eventos adversos relacionados con el músculo".

Doshi destacó dos ensayos importantes sobre estatinas: CORONA y GISSI-HF. Ambos ensayos tenían diseños similares y reclutaron cohortes similares, es decir, pacientes con insuficiencia cardíaca, pero los grupos placebo eran sorprendentemente diferentes.

En el ensayo CORONA, el grupo de placebo notificó un 12% de daños musculares, frente al 71% en el ensayo GISSI-HF. (ver Figura 1)

Figura 1: Efecto del tratamiento con estatinas sobre cualquier dolor o debilidad muscular, según la intensidad de la estatina y el ensayo



Doshi comentó: "Tasas tan diferentes en lo que parecen ser poblaciones de pacientes similares sugieren que la determinación de si alguien tiene síntomas musculares depende en gran medida

de cómo el investigador formula las preguntas. Esto es bastante problemático".

**2. La exclusión de participantes en los ensayos.** Los criterios de exclusión que se utilizaron en muchos ensayos de estatinas han sido objeto de intensas críticas.

Beatrice Golomb, profesora de la Universidad de California en San Diego, ha cuestionado que el análisis del CTT sólo incluyera estudios con una duración del tratamiento de dos años o más, excluyendo los de menor duración.

Golomb, que ha pasado décadas investigando el impacto de las estatinas en los músculos, comentó: "¿Cuál pudo ser la justificación cuando saben que el dolor muscular suele aparecer durante los dos primeros meses después de iniciar tratamiento con una estatina?" y añadió: "Lo que esto garantiza es que sólo se incluya en el análisis a los ensayos más grandes, que probablemente estén financiados por la industria, excluyendo los ensayos más pequeños financiados con fondos públicos".

Golomb explicó que era posible establecer criterios para seleccionar o excluir a los ensayos que favorecieran los beneficios de la estatina y restaran importancia a los daños en un metaanálisis. Y fue muy crítica con el análisis del CTT porque éste seleccionó ensayos en los que todos los participantes, después del reclutamiento y antes de la aleatorización recibieron el tratamiento activo (*active run in*), algo que consideró era un

defecto de diseño en el ensayo, especialmente cuando se analizan los daños.

El "active run-in" significa que todos los posibles sujetos reciben la sustancia en estudio durante varias semanas y, al final de ese periodo, cualquiera que no cumpla o no tolere el fármaco se excluye del ensayo, antes de la aleatorización.

Golomb expresó: "Efectivamente, se excluyó a las personas que no se acoplaron al fármaco, o que abandonaron porque experimentaron dolor muscular, por lo que los problemas musculares en el ensayo podrían haber sido en gran parte subestimados".

En el Estudio de Protección Cardíaca, por ejemplo, retiraron del ensayo al 36% de los participantes una vez finalizado el periodo "run-in", y sólo los que permanecieron fueron asignados al azar a un placebo o a una estatina [8].

Golomb afirmó: "Hacer eso es una desfachatez y, obviamente, distorsiona los resultados".

Cuatro ensayos de los incluidos en el análisis del CTT utilizaron el fármaco en estudio durante el periodo "run-in", mientras que 10 ensayos utilizaron "píldoras de placebo" durante ese periodo. (ver el Cuadro 1)

Cuadro 1: Resumen de los datos musculares recogidos en los ensayos incluidos

Trial	Run-in type	Timing of routine FU visits	Type of event data collected	Muscle symptoms specifically enquired about at follow-up visits	CK assessed at baseline*	CK assessed at FU visits (months) *	CK assessed if muscle symptoms*
<b>Statin vs placebo</b>							
4S	Placebo	Every 6 weeks in first 18 months, then 6 monthly	All AEs	NK	Y	Every visit	NK
WOSCOPS	N (diet)	Every 3 months in first year, then 6 monthly	All AEs	N	Y	Every visit	Y
CARE	Placebo	At 6 weeks, then 3 monthly	All AEs	N	Y	Every visit	Y
AFCAPS/TexCAPS	Placebo	Every 6 weeks in first year, at 15 and 18 months, then 6 monthly	All AEs	NK	Y	Every visit	NK
LIPID	Placebo (+ diet)	Every 3 months in first year, then annually	SAEs plus some AEs	N	Y	Every 3 months	NK
LIPS	N	At 6 weeks and 6 months, then 6 monthly	All AEs	N	Y	Every visit	NK
HPS	Placebo > Active	Every 4 months in first year, then 6 monthly	SAEs plus some AEs	Y	N	None	Y
PROSPER	Placebo	Every 3 months	All AEs	N	Y	3 month visit	NK
ASCOT-LLA	N	At 6, 12 and 24 weeks, then 6 monthly	All AEs	N	N	None	N
ALERT	N	At 6 weeks then 6 monthly	All AEs	N	Y	Every visit	Y
CARDS	Placebo	At 1, 2, 3 and 6 months, then 6 monthly	All AEs	N	Y	Every visit	NK
4D	Placebo	At 1 and 6 months, then 6 monthly	All AEs	N	Y	Every visit	N
ASPEN	Placebo	At 1, 2, 3 and 6 months, then 6 monthly	All AEs	N	Y	12, 24, 36, 48	N
SPARCL	N	At 1, 3 and 6 months, then 6 monthly	All AEs	N	Y	Every visit	NK
CORONA	Placebo	At 6 and 12 weeks, then 3 monthly	All AEs	Y	Y	Every visit except 1.5	Y
GISSI-HF	N	At 1, 3 and 6 months, then 6 monthly	All AEs	Y	Y	1, 3, 6, 12, annually to 80	Y
JUPITER	Placebo	At 3 and 6 months, then 6 monthly	All AEs	N	Y	Close out visit only	NK
AURORA	N	At 3 and 6 months, then 6 monthly	All AEs	N	Y	Annually	Y
HOPE-3	Active	At 6 weeks and 6 months, then 6 monthly	SAEs plus some AEs	Y	Y	12, last visit	Y
<b>More intensive vs. less intensive statin (double blind)</b>							
PROVE-IT	N	At 2, 4 and 16 weeks, then 4 monthly	All AEs	N	Y	1, 4, 8, 16, 28	Y
A to Z	N	At 1 and 4 months, then 4 monthly	SAEs plus AEs that led to discontinuation or considered to be study-drug related	N	Y	Every visit	NK
TNT	Active	Every 3 months in first year, then 6 monthly	All AEs	N	Y	12, annually to 72	N
SEARCH	Active	At 2, 4, 8 and 12 months, then 6 monthly	SAEs plus some AEs	Y	Y	Every visit	N

\* This is the planned data collection timetable, however not all data was available and/or able to be utilized.  
Y=Yes; N=No; NK=not known

Columna resaltada: "Tipo de "run in"  
N = No

Otra forma de ocultar los daños musculares en los ensayos con estatinas es excluir a los participantes con antecedentes de intolerancia a las estatinas o a los que tienen niveles elevados de creatina quinasa (CK), una enzima que cuando está elevada indica daño muscular.

En el análisis del CTT de los 23 ensayos:

- 2 ensayos excluyeron a los sujetos con "intolerancia a las estatinas" (ASCOT-LLA, PROVE-IT),
- 4 ensayos excluyeron a cualquier persona con un historial conocido de miopatía inducida por estatinas (4D, CORONA, AURORA, JUPITER),
- 1 ensayo excluyó a las personas que sabían que tenían una "contraindicación para el tratamiento con estatinas" (HOPE-3), y
- 1 ensayo excluyó a las personas con antecedentes de rabdomiólisis no traumática (ensayo A-Z).

Además, 15 ensayos con estatinas que se incluyeron en el análisis excluyeron a los pacientes con niveles elevados de CK (principalmente, niveles de CK >3 veces el límite superior de la normalidad).

Obviamente, el análisis del CTT, que contenía una proporción significativa de ensayos que excluían a los participantes que habían experimentado, o podrían haber experimentado, problemas musculares, generaría resultados que no son generalizables a la población en general.

### ¿Por qué esto es importante?

Aunque el dolor muscular no supone una amenaza inmediata para la vida de la mayoría de las personas, puede afectar negativamente la calidad de vida de una persona y limitar su movilidad, especialmente en las personas frágiles y de edad avanzada. La actividad física es una medida preventiva fundamental para las enfermedades cardíacas, así como para muchas otras enfermedades.

Por lo general, los problemas musculares notificados en los ensayos clínicos se han descrito como "raros" (<5%), pero la mayoría de los médicos con los que hablé, incluso los que prescriben regularmente estatinas, informan de que la tasa se acerca al 20%.

Sopesar los beneficios y los daños de las estatinas se convierte en algo crítico si se tiene en cuenta que la mayoría de las personas a las que se les prescriben tienen un riesgo bajo de padecer enfermedades cardíacas (prevención primaria).

Doshi dijo: "En los ensayos, el diablo suele estar en los detalles - por ejemplo, no tengo idea de cómo se recogieron los datos de los que interrumpieron el tratamiento debido a los efectos secundarios-, por lo que, en última instancia, me quedan interrogantes, y no creo que hayamos llegado al fondo de esta cuestión de los síntomas musculares asociados a las estatinas".

Este nuevo estudio implica que los pacientes que tuvieron daños musculares después de tomar una estatina podrían haber experimentado el efecto "nocebo", es decir, la mera "sugerencia"

de que las estatinas podrían inducir dolor muscular está haciendo que la gente imagine que tiene dolor muscular, y por lo tanto, la cobertura inapropiada de los medios de comunicación es la responsable de tal efecto [9].

Sin embargo, muchos pacientes que suspenden las estatinas notan que sus síntomas desaparecen, y sólo vuelven a aparecer cuando retoman la medicación.

Doshi comentó: "Hay que tener en cuenta las experiencias de los pacientes que desarrollan estos síntomas al reanudar el tratamiento con una estatina, porque la reacción a la reintroducción del tratamiento es también una característica distintiva de la determinación de la causalidad".

### Referencias

1. Maningat P, Gordon BR, Breslow JL. How do we improve patient compliance and adherence to long-term statin therapy? *Curr Atheroscler Rep.* 2013 Jan;15(1):291. doi: 10.1007/s11883-012-0291-7. PMID: 23225173; PMCID: PMC3534845. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3534845/>
2. Cohen JD, Brinton EA, Ito MK, Jacobson TA. Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE): an internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *J Clin Lipidol.* 2012 May-Jun;6(3):208-15. doi: 10.1016/j.jacl.2012.03.003. PMID: 22658145. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22658145/>
3. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Effect of statin therapy on muscle symptoms: an individual participant data meta-analysis of large-scale, randomised, double-blind trials. *The Lancet.* Volume 400, ISSUE 10355, P832-845, September 10, 2022. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01545-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01545-8). Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(22\)01545-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(22)01545-8/fulltext)
4. Gregory A. Taking statins does not commonly cause muscle pain, researchers say. *The Guardian*, 29<sup>th</sup> August, 2022. Disponible en: <https://www.theguardian.com/society/2022/aug/29/statin-cholesterol-lowering-drug-does-not-commonly-cause-muscle-pain-researcher-say>
5. BBC News. Statin pills rarely cause muscle pain or problems, study finds. 29<sup>th</sup> August, (año no indicado). Disponible en: <https://www.bbc.com/news/health-62685276>
6. Demasi M. Statin wars: have we been misled about the evidence? A narrative review. *Br J Sports Med Epub ahead of print:* [21 Jan 2018]. doi:10.1136/bjsports-2017-098497. Disponible en: [https://bjsm.bmj.com/content/bjsports/early/2018/01/16/bjsports-2017-098497.full.pdf?ijkey=Rsap0XaflljfcOCR&keytype=ref&utm\\_source=substack&utm\\_medium=email](https://bjsm.bmj.com/content/bjsports/early/2018/01/16/bjsports-2017-098497.full.pdf?ijkey=Rsap0XaflljfcOCR&keytype=ref&utm_source=substack&utm_medium=email)
7. C. Reith, L. Blackwell, J. Emberson, et al. Protocol for analyses of adverse event data from randomized controlled trials of statin therapy. *American Heart Journal*, Volume 176, 2016, Pages 63-69, ISSN 0002-8703. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2016.01.016>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002870316000326>)
8. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering therapy and of antioxidant vitamin supplementation in a wide range of patients at increased risk of coronary heart disease death: early safety and efficacy experience. *Eur Heart J.* 1999 May;20(10):725-41. doi: 10.1053/euhj.1998.1350. PMID: 10329064. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10329064/>
9. Expert reaction to study on the impact of statins-related media coverage on the use of statins. 28<sup>th</sup> June, 2016. Disponible en: <https://www.sciencemediacentre.org/expert-reaction-to-study-on-the-impact-of-statins-related-media-coverage-on-the-use-of-statins/>

**Caracterización y corroboración de las señales de seguridad identificadas a partir del Sistema de Notificación de Eventos Adversos de la FDA, 2008-19: estudio transversal** (*Characterization and corroboration of safety signals identified from the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System, 2008-19: cross sectional study*)

M M Dhodapkar, X Shi, R Ramachandran, et al.

BMJ 2022; 379 :e071752 doi:10.1136/bmj-2022-071752

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2022;25 (4)

**Tags:** señales de seguridad de medicamentos, medidas regulatorias, FDA, Iniciativa Centinela.

**Resumen**

**Objetivo:** Caracterizar las posibles señales de seguridad de los medicamentos identificadas a partir del Sistema de Notificación de Eventos Adversos (FAERS, por sus iniciales en inglés) de la FDA, entre 2008 y 2019, para determinar con qué frecuencia estas señales dieron lugar a una acción regulatoria por parte de la FDA y si estas acciones se corroboraron con los resultados de investigaciones publicadas o con las evaluaciones públicas de la Iniciativa Centinela.

**Diseño:** Estudio transversal.

**Entorno:** Estados Unidos.

**Población:** Señales de seguridad identificadas a partir del FAERS y comunicadas públicamente por la FDA entre 2008 y 2019; y revisión de la literatura relevante publicada antes y después de que se comunicaran las señales de seguridad en 2014-15. Las búsquedas en la literatura se realizaron en noviembre de 2019, las evaluaciones de la Iniciativa Centinela se identificaron en diciembre de 2021 y el análisis de los datos se finalizó en diciembre de 2021.

**Principales criterios de valoración:** Señales de seguridad y acciones regulatorias resultantes; número y características de los estudios publicados, incluyendo la corroboración de la acción regulatoria según lo evidenciado por las asociaciones significativas (o ninguna asociación) entre el medicamento relacionado con la señal y el evento adverso.

**Resultados:** Entre 2008 y 2019, la FDA notificó 603 posibles señales de seguridad a partir de los FAERS (mediana de 48 anuales, rango intercuartil de 41 a 61), de las cuales 413 (68,5%) estaban resueltas en diciembre de 2021 (372 de 399 [93,2%] señales  $\geq 3$  años se habían resuelto). Entre las señales de

seguridad resueltas, 91 (22,0%) no provocaron ninguna acción regulatoria y 322 (78,0%) dieron lugar a una acción regulatoria, incluyendo 319 (77,2%) que requirieron cambios en el etiquetado/ficha técnica de los medicamentos y 59 (14,3%) comunicaciones de seguridad de medicamentos u otras comunicaciones públicas de la FDA.

Para un subconjunto de 82 posibles señales de seguridad que se notificaron en 2014-15, una búsqueda bibliográfica identificó 1.712 publicaciones relevantes; 1.201 (70,2%) fueron informes de casos o series de casos. Entre estas 82 señales de seguridad, 76 (92,7%) se resolvieron; se identificaron investigaciones publicadas relevantes para 57 (75,0%) señales y evaluaciones relevantes de la Iniciativa Centinela para cuatro señales (5,3%). Para 17 de las 57 (29,8%) señales de seguridad resueltas, las acciones reguladoras de la FDA habían sido corroboradas por al menos un estudio de investigación publicado; ninguna de las evaluaciones relevantes de la Iniciativa Centinela corroboró la acción reguladora de la FDA.

**Conclusiones:** La mayoría de las posibles señales de seguridad identificadas a partir de los FAERS condujeron a una acción reguladora por parte de la FDA. Sin embargo, sólo un tercio de las acciones reguladoras fueron corroboradas por investigaciones publicadas, y ninguna por las evaluaciones públicas de la Iniciativa Centinela. Estos resultados sugieren que, o bien la FDA está tomando medidas reguladoras basadas en pruebas que no se han publicado, o bien habría que hacer evaluaciones de seguridad más exhaustivas cuando se identifican posibles señales de seguridad.

Artículo de libre acceso en inglés.

Este artículo se acompaña de una editorial, que también es de libre acceso: Mintzes B, Fuller C. Radical transparency in post-market oversight of medicine safety BMJ 2022; 379 :o2275 doi:10.1136/bmj.o2275

**Algunos suplementos de "Dopamine Bean o Frijol Terciopelo" contienen altos niveles del fármaco para el Parkinson** (*Some 'Dopamine Bean' Supplements Show High Levels of Parkinson's Drug*)

Kristina Fiore

MedPage Today, 8 de Agosto de 2022

<https://www.medpagetoday.com/special-reports/features/100116>

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2022;25 (4)

**Tags:** fríjol terciopelo, dopamina, levodopa, *Mucuna pruriens*, suplementos dietarios, reacciones adversas a medicamentos, Parkinson.

Investigadores encontraron que un tipo de suplemento conocido como el "frijol terciopelo" puede contener niveles muy altos de levodopa - en algunos casos, más altos que las recetas médicas utilizadas para tratar la enfermedad de Parkinson.

El Dr. Pieter Cohen, de la Alianza por la Salud de Cambridge en Massachusetts, y sus colegas informaron en una carta de investigación en *JAMA Neurology* que al analizar 15 marcas de suplementos de *Mucuna pruriens*, el contenido de levodopa oscilaba entre 2 mg y 241 mg, siendo ésta última cercana a la dosis máxima de levodopa de venta con receta que está disponible, que oscila entre dosis de 50 y 250 mg [1].

Cohen dijo que las altas dosis de levodopa encontradas en estos suplementos "representan un reto para el manejo de los pacientes con la enfermedad de Parkinson que utilizan estos suplementos. La dosis de levodopa que el paciente está recibiendo sería muy superior a la que pensamos que el paciente está usando en base a los medicamentos recetados."

Cohen expresó a *MedPage Today* que a parte de la enfermedad de Parkinson, las personas que usan estos suplementos únicamente por sus efectos dopaminérgicos podrían experimentar una "amplia variedad de efectos secundarios graves, incluyendo paranoia y psicosis".

Cohen dijo que él y su equipo empezaron a investigar los suplementos de *Mucuna* después de que unos padres preocupados dijeran que pensaban que su hijo estaba experimentando graves efectos psiquiátricos por esos productos y que no dejaba de consumirlos.

Cohen compartió que los suplementos de *Mucuna* se "promoción en Amazon y en Vitamin Shoppe por sus efectos dopaminérgicos, para ayudar con el estado de ánimo, los entrenamientos, la concentración, la energía... lo que sea". El grano natural contiene pequeñas cantidades del precursor de la dopamina, la levodopa.

Se desconoce la frecuencia con la que se utiliza *Mucuna* en EE UU, pero los investigadores citaron una encuesta reciente de 205 pacientes con la enfermedad de Parkinson que encontró que el 7% de los que usaban suplementos estaban tomando productos de *Mucuna*.

Para profundizar en su trabajo previo que investigaba si los suplementos "botánicos" se formulan como si fueran potentes medicamentos [2], Cohen y sus colegas buscaron en la base de datos de etiquetas de suplementos dietéticos de los NIH en noviembre de 2021 para identificar a los suplementos que según la etiqueta contienen *Mucuna pruriens*. Compraron en línea las 20 marcas que se añadieron más recientemente a la base de datos en 2021.

Los investigadores también obtuvieron dos muestras de semillas de *Mucuna pruriens* del depósito del Centro Nacional de Investigación de Productos Naturales de la Universidad de Mississippi para determinar la cantidad de levodopa en el extracto de semillas.

De las 20 muestras, una no estaba disponible, otra era un informe duplicado y las etiquetas de dos mencionaban los dos términos: "*Mucuna pruriens*" y "suplemento dietético", por lo que los

investigadores terminaron con 16 productos. De ellos, uno no contenía niveles detectables de levodopa.

el caso del extracto de semillas de *Mucuna*, las muestras autenticadas contenían entre un 2,5% y un 3,9% de levodopa. Pero entre los suplementos de *Mucuna* que indicaban una cantidad específica de extracto de semillas en la etiqueta, la cantidad real de levodopa era entre un 228% y un 2.186% mayor que la cantidad señalada.

Los investigadores advirtieron que no es posible comparar directamente los efectos farmacológicos de la levodopa en los suplementos de *Mucuna* con la levodopa de venta con receta porque las versiones farmacéuticas incluyen un inhibidor periférico de la descarboxilasa -que limita la conversión de la levodopa en dopamina- que no está presente en los suplementos de *Mucuna*.

Cohen dijo a *MedPage Today* que los efectos secundarios serán "muy difíciles de predecir", ya que "dependerán de la cantidad de levodopa de estos suplementos que entre en el sistema nervioso central". No obstante, dijo, el exceso de dopamina "puede provocar una amplia gama de efectos adversos, como agitación, trastornos del control de los impulsos, neuropatías periféricas e hipotensión ortostática".

Los investigadores señalaron que su estudio era limitado porque sólo analizaron dos muestras de extracto de semillas, por lo que es posible que otras variantes de *Mucuna pruriens* o diferentes métodos de extracción puedan afectar la cantidad de levodopa. Además, sólo se analizó una muestra de cada marca de suplemento, por lo que se desconoce si las dosis de levodopa varían de un lote a otro.

Aun así, los investigadores concluyeron que "los médicos pueden identificar el consumo insospechado de levodopa preguntando a los pacientes sobre el uso de suplementos y señalaron que el consumo de suplementos de *M. pruriens* puede complicar imprevisiblemente el manejo del Parkinson y otras enfermedades".

## Referencias

1. Cohen PA, Avula B, Katragunta K, Khan I. Levodopa Content of *Mucuna pruriens* Supplements in the NIH Dietary Supplement Label Database. *JAMA Neurol.* 2022;79(10):1085–1086. doi:10.1001/jamaneurol.2022.2184. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/article-abstract/2795169>
2. Fiore, K. Some Yohimbe Supplements Stronger than Labeled. *Medpage Today.* 22<sup>nd</sup> September, 2015. <https://www.medpagetoday.com/endocrinology/generalendocrinology/53660>

## Medicamentos retirados en otros países por problemas de seguridad:

### ¿Deben seguir estando en el mercado farmacéutico argentino?

Héctor O. Buschiazzi, Cristian M. Dorati NasimIusef Venturini, et al.

*Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de Córdoba* 2022; 79(3):241-247 <http://dx.doi.org/10.31053/1853.0605.v79.n3.35443>

[Vista de Medicamentos retirados en otros países por problemas de seguridad \(unc.edu.ar\)](http://www.unc.edu.ar)

## Resumen

**Introducción:** Numerosos fármacos han sido retirados del mercado por sus riesgos de efectos adversos graves. El objetivo

de este trabajo fue identificar en el mercado farmacéutico argentino (MFA) la presencia de medicamentos retirados en otros

países por problemas de seguridad, analizar información sobre sus riesgos y proponer recomendaciones.

**Método:** Estudio observacional, descriptivo que exploró la presencia en el MFA, hasta mayo de 2021, de 462 medicamentos retirados en otros países. Se estudiaron aquellos medicamentos de esta lista presentes en el MFA y que no estuvieran autorizados actualmente en países de alta vigilancia sanitaria.

**Resultados:** 17 medicamentos siguen presentes en el MFA, uno de venta libre. El prospecto de 11 de los 17 fármacos no menciona los efectos adversos que motivaron su retiro. Se

consideró que la permanencia en el MFA de 16 de ellos debería ser reevaluada.

**Conclusiones:** Se realizan recomendaciones sobre acciones a tomar por las autoridades reguladoras con los 17 medicamentos aún presentes en el MFA.

**Palabras clave:** efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos; retirada de medicamento por seguridad; vigilancia de productos comercializados

Se puede acceder al artículo usando el enlace del encabezado

### Problemas con los medicamentos en la farmacoterapia oral de pacientes pediátricos hospitalizados en Río de Janeiro

*(Drug-related problems in oral pharmacotherapy of hospitalized pediatric patients in Rio de Janeiro)*

Santos LB, Carvalho-Caetano SC, Graça DD.

*Rev Bras Farm Hosp Serv Saude.*13(3):801. 30 de agosto de 2022

<https://rbfhss.org.br/sbrafh/article/view/801>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 25(4)

**Tags:** farmacovigilancia, Brasil, pacientes hospitalizados, PRM, medicamentos orales, interacciones farmacológicas, intervención farmacéutica

**Objetivos:** Evaluar la aparición de problemas relacionados con los medicamentos (PRM) al utilizar fármacos orales en pacientes pediátricos hospitalizados.

**Método:** Estudio transversal, con datos obtenidos de las prescripciones de medicamentos orales a pacientes ingresados en la sala de pediatría de un instituto de referencia en atención materno-infantil de Río de Janeiro. La recolección de datos se realizó entre septiembre y noviembre de 2020. Se utilizó un muestreo por conveniencia. Se incluyeron pacientes de 0 a 18 años que recibieron prescripciones de medicamentos de administración oral durante el periodo de hospitalización, que tuvieron una estadía hospitalaria superior a las 48 horas. Se recopilaron y clasificaron los PRM en base a la guía de revisión clínica farmacoterapéutica. Se recogieron datos relacionados con las interacciones farmacológicas para identificar una posible asociación con la aparición de PRM. En caso necesario se realizaron intervenciones farmacéuticas.

**Resultados:** Se evaluaron 38 pacientes, la mayoría de ellos varones (57,9%) y de entre 0 y 4 años (65,8%). 16 pacientes (42,1%) tuvieron al menos un PRM. Se identificaron 50 PRM, lo que representa una tasa de 131,6 PRM por cada 100 pacientes. Entre los medicamentos orales, 42,4% se relacionaron con algún PRM. La mayoría de los PRM se produjeron con medicamentos que actúan sobre el sistema nervioso (37%), destacando los antiepilépticos.

**Conclusiones:** La metodología de esta investigación permitió identificar y cuantificar los PRM en pacientes hospitalizados en una sala de pediatría que recibieron una prescripción de fármacos de administración oral; además, se pudieron identificar las características de los PRM, así como los principales medicamentos implicados.

Se identificaron diferencias significativas en algunas variables de los pacientes que presentaron PRM, como el número de fármacos que se utilizaron durante la hospitalización y el número de interacciones farmacológicas. Sin embargo, estudios con perfiles muestrales más amplios y tiempos de observación más prolongados que incluyan a pacientes pediátricos puede ayudar a determinar los factores que se asocian a la aparición de PRM en esta población.

La población estudiada, constituida por niños y adolescentes con enfermedades crónicas, requiere mayor atención del equipo de salud y necesita abundantes recursos materiales, tecnológicos y farmacoterapéuticos para su tratamiento. Frente a esta situación, el farmacéutico puede identificar precozmente los PRM y prevenir la aparición de daños relacionados con la complejidad de la farmacoterapia, con las interacciones medicamentosas graves y con la polimedición habitual en estos pacientes.

Este estudio muestra la importancia de revisar la farmacoterapia oral de los pacientes hospitalizados en la sala de pediatría de la institución para mejorar la seguridad de los pacientes y la calidad de la atención en un hospital pediátrico de administración pública.

Puede acceder al artículo completo en inglés o en portugués en el siguiente enlace: <https://rbfhss.org.br/sbrafh/article/view/801>

## Evaluación de causalidad de las lesiones hepáticas inducidas por medicamentos a partir de un estudio transversal en Brasil: una llamada al uso de la RUCAM actualizada en la farmacia hospitalaria

(Drug-induced liver injury causality assessment data from a cross-sectional study in Brazil: a call for the use of updated RUCAM in hospital Pharmacy)

Lunardelli MM, Becker MW, Ortiz GX, Blatt CR.

Rev Bras Farm Hosp Serv Saude:13(2):791. 30 de junio de 2022

<https://doi.org/10.30968/rbfhss.2022.132.0791>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 25(4)

**Tags:** Evaluación de la causalidad Roussel Uclaf, farmacovigilancia, alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, fosfatasa alcalina, toxicidad hepática, efectos adversos, reacciones adversas a medicamentos, antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos, antivirales, tuberculostáticos, antiagregantes plaquetarios

**Objetivo:** Identificar la frecuencia de hospitalización por lesión hepática inducida por medicamentos (LHIM) a partir de la prevalencia de niveles anormales de enzimas hepáticas utilizando el Método de Evaluación de Causalidad Roussel Uclaf (*Roussel Uclaf Causality Assessment Method o RUCAM*), y hacer un análisis descriptivo de los casos de LHIM.

**Métodos:** estudio transversal en un hospital de mediana complejidad del sur de Brasil. Los datos sobre LHIM se recogieron de forma retrospectiva a partir de las historias clínicas electrónicas en 2015. Se incluyó a todos los pacientes adultos ( $\geq 18$  años) con niveles de alanina aminotransferasa (ALT) superiores al doble del límite superior de normalidad (ALT  $> 60$  UI/L) con cambio concomitante de la aspartato aminotransferasa (AST) o de la fosfatasa alcalina (ALP), o cambios de ALP superiores a dos veces el límite superior de la normalidad (ALP  $> 250$  UI/L) durante la hospitalización. La RUCAM se aplicó a todos los casos de sospecha de LHIM.

**Resultados:** durante el periodo del estudio se hospitalizó a 84.134 pacientes; 178 tenían pruebas hepáticas anormales, seis pacientes contaban con suficiente información clínica para evaluar la causalidad de la LHIM, y la historia clínica de dos pacientes mencionaba LHIM, aunque nuestro grupo no pudo

encontrar información suficiente para aplicar el RUCAM de forma retrospectiva. La ausencia de información se relacionó principalmente con la conciliación de los medicamentos al ingresar en el hospital, el momento de inicio de la terapia farmacológica sospechosa y la ausencia de información en las historias clínicas sobre las condiciones clínicas previas. Cuatro pacientes desarrollaron lesiones hepáticas como resultado de un tratamiento farmacológico iniciado durante la hospitalización. Los fármacos sospechosos fueron: antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos, antivirales, tuberculostáticos y antiagregantes plaquetarios. El patrón de lesión hepática fue hepatocelular y mixto.

**Conclusión:** La LHIM apareció como una RAM poco frecuente, pero la ausencia de datos en la mayoría de las historias clínicas afectó a la aplicación del RUCAM y subestimó la frecuencia de LHIM. Es urgente mejorar el conocimiento sobre la LHIM en los hospitales brasileños. Los farmacéuticos deben saber utilizar el RUCAM actualizado para evaluar prospectivamente los posibles casos de LHIM. En futuras investigaciones, sugerimos combinar los rastreadores de LHIM cruzados, como los códigos de lesión hepática de la CIE-10, los biomarcadores hepáticos anormales, la búsqueda de fármacos desencadenantes de hepatotoxicidad y las herramientas de búsqueda de texto de las historias clínicas, incorporando la inteligencia artificial a la farmacovigilancia y a la farmacia hospitalaria.

Puede leer el artículo completo en portugués o en inglés en el siguiente enlace: <https://rbfhss.org.br/sbrafh/article/view/791>

### Reacciones adversas medicamentosas cutáneas: enfoque en el servicio de urgencia

S Gallo-Echeverri, LG Caicedo-Bello, A Zuluaga-Restrepo, MC Berrouet-Mejía

Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, Vol. 30 Núm. 1 (2022)

[Reacciones adversas medicamentosas cutáneas: enfoque en el servicio de urgencias | Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica \(asocolderma.org.co\)](https://asocolderma.org.co)

#### Resumen

Las erupciones cutáneas están dentro de las reacciones adversas medicamentosas más frecuentes; por lo tanto, es habitual enfrentarse a estas en los diferentes ámbitos del ejercicio médico. Un enfoque ordenado basado en la identificación temprana del posible agente etiológico, la cronología de la exposición y las características clínicas de la reacción permiten categorizar la

gravedad del cuadro. Con una sospecha clara puede optimizarse la toma de paraclínicos, elegirse el nivel de complejidad asistencial más adecuado y tomarse las medidas terapéuticas y preventivas pertinentes para cada caso. En la siguiente revisión narrativa se pretende abarcar los aspectos clave de las erupciones medicamentosas más graves y proponer un enfoque simple de estas en el servicio de urgencias.

**Francia: aumento del uso de alto riesgo de tramadol y consecuencias perjudiciales entre 2013 y 2018: Evidencia de la triangulación de datos de adictovigilancia** (*Increase of high-risk tramadol use and harmful consequences in France from 2013 to 2018: Evidence from the triangulation of addictovigilance data*)

Anne Roussin, Thomas Soeiro, Charlotte Fouque, Emilie Jouanjus, et al  
*British Journal of Clinical Pharmacology*, 2022 [Volume 88, Issue 8](#) p. 3789-3802

<https://doi.org/10.1111/bcp.15323>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 25(4)

**Tags:** tramadol, uso recreativo, farmacovigilancia, adicciones, abuso de medicamentos

### Resumen

**Objetivos.** El objetivo de este trabajo es evaluar la evolución reciente del uso no médico del tramadol, el trastorno por consumo de tramadol, la obtención ilegal y las muertes.

**Métodos.** Este estudio utilizó un análisis transversal repetido de los datos recogidos en todo el país desde 2013 hasta 2018. El análisis se llevó a cabo monitoreando múltiples fuentes de la Red de Adictovigilancia francesa, incluyendo: (1) informes validados de uso de alto riesgo de tramadol, (2) sistemas de registro que recogen la información de los expertos en toxicología que investigan las muertes relacionadas con los analgésicos (DTA) y las muertes relacionadas con el abuso de sustancias (DRAMÉS), y los farmacéuticos por las recetas falsificadas (OSIAP), y (3) encuestas a usuarios de drogas, y el análisis de los patrones de uso y visitas a los establecimientos especializados en adicción (OPPIDUM).

**Resultados.** A pesar de que la exposición de la población francesa al tramadol se ha estabilizado, la proporción de informes de tramadol aumentó 1,7 veces (187 casos en 2018, 3,2% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 2,74-3,63%), frente al 1,9% (IC del 95%: 1,49-2,42% en 2013). Las tendencias fueron similares en OSIAP: 11,9% de las prescripciones falsificadas en 2018 (IC 95%: 10,56-13,45%); 1,7 veces más; en OPPIDUM: 0,76% (IC 95%: 0,55-1,02); 2,2 veces más; y DRAMES: 3,2% de las muertes relacionadas con el abuso de drogas en 2018 (IC 95%: 1,89-5,16) frente al 1,7% en 2013 (IC 95%: 0,65-3,84).

El tramadol fue el opioide que causó más muertes relacionadas con analgésicos, según los expertos en toxicología (45% en 2018). Se identificaron dos perfiles de usuarios de alto riesgo de tramadol: (1) pacientes tratados por dolor o que siguieron consumiendo tramadol tras la desaparición del dolor (principalmente mujeres; edad media de 44 años), y (2) individuos que hacen un uso no médico por sus efectos psicoactivos (principalmente hombres; edad media de 36 años).

**Conclusión.** La triangulación de los datos obtenidos a través de los sistemas de vigilancia de la adicción evidenció un aumento reciente del uso de alto riesgo de tramadol. Estos resultados tienen un impacto práctico en la limitación de la duración máxima de las prescripciones de tramadol.

### Lo que ya se sabe sobre este tema

- El tramadol puede provocar un trastorno grave por consumo de tramadol y muertes por sobredosis.
- El consumo no médico de tramadol por sus efectos psicoactivos se asocia a importantes problemas de salud pública en muchos países, especialmente en África y Oriente Medio.

### Lo que añade este estudio

- La triangulación de los datos de monitoreo de la adicción al tramadol en Francia evidenció un aumento del uso no médico, de los trastornos por consumo de tramadol, de su obtención ilegal y de las muertes relacionadas con el tramadol entre 2013 y 2018, a pesar de que se ha estabilizado la exposición de la población francesa a esta sustancia.
- En los pacientes con exposición inicial al tramadol para tratar el dolor, los síntomas psicológicos de abstinencia, el ansia y el uso no médico para experimentar los efectos psicoactivos deseables de los opioides y/o los estimulantes desempeñan un papel importante en seguir usando tramadol cuando desaparece el dolor. Estos factores impulsan el desarrollo de un trastorno primario grave por consumo de sustancias.
- Los prescriptores suelen considerar que el tramadol tiene un potencial bajo de generar un trastorno por consumo de sustancias.
- Sin embargo, su uso para obtener efectos psicoactivos deseables cuando el dolor desaparece podría ser un factor de riesgo para iniciar un trastorno por consumo de sustancias.