

# 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 26, número 4, noviembre 2023**



*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

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

#### Corresponsales

Rafaela Sierra, Centro América  
Raquel Abrantes, Brasil

#### Webmaster

People Walking

#### Equipo de Traductores

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

#### Comunicadora

Andrea Carolina Reyes Rojas, Colombia

#### Editores Asociados

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

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

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

Los materiales que se envíen para publicarse en uno de los números deben ser recibidos con treinta días de anticipación a su publicación. El envío debe hacerse preferiblemente por correo electrónico, a ser posible en Word o en RTF, a Núria Homedes ([nhomedes@hotmail.com](mailto:nhomedes@hotmail.com)). 632 Skylda Dr, El Paso Tx 79912.  
Teléfono: (202) 9999079 ISSN: 2833-1281 (formato en línea) DOI: 10.5281/zenodo.10117143

## Índice

BF: Farmacovigilancia 2023; 26 (4)

---

### **Novedades sobre la covid**

---

Las vacunas de ARNm COVID-19 (Comirnaty y Spikevax) y el riesgo de hemorragia menstrual abundante Health Product InfoWatch	1
Sangrado vaginal inesperado y vacunación contra el covid-19 en mujeres que no menstrúan Kristine Blix, Ida Laake, Lene Juvet et al	1
Los investigadores, "se alarman" al encontrar contaminación por ADN en la vacuna del covid-19 de Pfizer Maryanne Demasi, 18 de septiembre de 2023	2
Una firma mutacional asociada al molnupiravir en genomas de SARS-CoV-2 globales Sanderson T, Hisner R, Donovan-Banfield, I. et al.	4

---

### **Herramientas Útiles**

---

Versión en español de los criterios STOPP/START 3. Avances en la detección de la prescripción inapropiada de medicamentos en personas mayores Delgado-Silveira E, Molina Mendoza MD, Montero-Errasquín B et al.	5
--	---

---

### **Solicitudes y Retiros del Mercado**

---

Cuestionan la eficacia de medicamentos populares para resfriados y alergias de Estados Unidos Opy Morales	5
Amfepramona: ¡Al fin se la retira del mercado europeo! Rev Prescrire 2023; 32 (251): 203	7
Ataluren. Información de la AEMPS sobre Translarna (ataluren): el CHMP recomienda la revocación de su autorización de comercialización AEMPS, 19 de septiembre de 2023	7
Blenrep (belantamab mafodotina): el CHMP recomienda no renovar la autorización de comercialización AEMPS, 20 de septiembre de 2020	9
Colirios. La FDA alerta a las cadenas de farmacia (CVS, Walgreens y otras) por la venta de colirios no aprobados. Sarah Fortinsky	10
Colirios. Europa prohíbe los colirios de Beximco New Age Bangladesh, 13 de septiembre de 2023	11
Metamizol. La ADAF denuncia a Sanidad por los daños causados por un conocido medicamento La Región, 27 de septiembre de 2023	11
Mobocertinib. Actualización de Takeda Takeda, 2 de octubre de 2023	12
Todorganic INC Retira del mercado producto de nuez de la india Seeds debido a posible riesgo para la salud Todorganic, 30 de agosto de 2023	13
Un suplemento para adelgazar contiene una sustancia tóxica, dice el CDC: un niño pequeño acaba en urgencias tras consumirlo Jennifer Henderson	13
Actualización: Medicamentos orales de venta con receta retirados del mercado por contaminación con nitrosaminas Worst Pills, Best Pills. Agosto de 2023	15

---

### **Solicitudes y Cambios al Etiquetado/Ficha Técnica**

---

Llevando a nuestros hijos al suicidio con escitalopram y otras píldoras felices Peter C. Götzsche,	17
---	----

Niraparib para tratar el cáncer de ovario: se restringen las indicaciones en EE UU, una medida que también se necesita en la UE Rev Prescrire 2023; 32 (250): 184	18
Semaglutida. La FDA añade dos advertencias de seguridad a la etiqueta de Ozempic Mitchel L. Zoler	18
Teprotumumab-trbw. La FDA añade advertencias sobre la pérdida de audición y las deficiencias auditivas en la etiqueta de TEPEZZA Martin David Harp	19
Topiramato: nuevas medidas para evitar la exposición en mujeres embarazadas AEMPS, 4 de septiembre de 2023	20

---

## Reacciones Adversas

---

Alteración de la lactancia causada por medicamentos Rev Prescrire 2023; 32 (249): 155-158	21
Eventos adversos tardíos relacionados con el tratamiento en niños mexicanos sobrevivientes de cáncer: Un estudio transversal. Pérez-Franco JF, Hernández-Pliego G, Jacobo-Mendoza J et al	25
Pérdida acelerada de volumen cerebral causada por fármacos anti- $\beta$ -amiloides: Una revisión sistemática y metaanálisis Francesca Alves, Pawel Kalinowski, Scott Ayton	25
Antibióticos. Síndrome de Stevens-Johnson asociado a antibióticos Drug and Therapeutics Bulletin 2023;61:133	26
Alpelisib. Incidencia, factores de riesgo y tratamiento de la hiperglucemia asociada a alpelisib en el cáncer de mama metastásico Shen, S, Chen, Y, Carpio, A, Chang, C, Iyengar, NM.	27
Dulaglutida, exenatida, liraglutida y otros agonistas del receptor GLP-1: cáncer de tiroides Rev Prescrire 2023; 32 (251): 215	28
Gliptinas y agonistas de GLP-1: cálculos biliares y colecistitis Rev Prescrire 2023; 32 (251): 216	29
Semaglutida (Wegovy) para la pérdida de peso: riesgos sustanciales, incluyendo la recuperación de peso Worst Pills, Best Pills. Agosto de 2023	30
Enfermedad de la superficie ocular inducida por dupilumab: una novedad Reji MA, Haque A, Goyal S, et al	32
Esclerosantes para las venas varicosas: tromboembolismo y arritmias cardíacas Rev Prescrire 2023; 32 (250): 187-188	32
Inhibidores de la integrasa del VIH. Asociación de los informes de depresión y comportamiento suicida con los inhibidores de la integrasa del VIH: un estudio mundial de farmacovigilancia Laure-Hélène Préta, Tomasz Chroboczek, Jean-Marc Treluyer, Laurent Chouchana	34
Hidroxiclороquina. Hidroxiclороquina y riesgo de retinopatía Drug and Therapeutics Bulletin, 2023;61:148.	34
Uso de inhibidores de la bomba de protones y riesgo de infecciones graves en niños pequeños Lassalle M, Zureik M, Dray-Spira R.	35
Isotretinoína y otros retinoides: hiperostosis esquelética difusa idiopática Rev Prescrire 2023; 32 (249): 158-159	36
Montelukast: pesadillas Rev Prescrire 2023; 32 (249): 159	37
Valproato: evaluación de la exposición paterna y riesgo de alteraciones del neurodesarrollo en niños AEMPS, 10 de agosto de 2023	38

---

## Interacciones

---

Cimetidina. Interacciones importantes del supresor de ácido gástrico cimetidina con otros medicamentos Worst Pills, Best Pills. Agosto de 2023	39
Desipramina. Interacciones del antidepresivo desipramina (Norpramin) con otros medicamentos Worst Pills, Best Pills. Septiembre de 2023	41
Diltiazem + un anticoagulante de acción directa: hemorragias graves Rev Prescrire 2023; 32 (250): 189	43
Efecto de la combinación de diuréticos, inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona y antiinflamatorios no esteroideos o metamizol (triple whammy) en la hospitalización por lesión renal aguda: Un estudio anidado de casos y controles. Calvo, DM, Saiz, LC, Leache, L, et al.	44
Ibuprofeno + codeína en el mismo comprimido: efectos adversos renales y gastrointestinales mortales Rev Prescrire 2023; 32 (250): 188	44
Parafina blanda y oxígeno: riesgo de quemaduras Rev Prescrire 2023; 32 (251): 217	45
Uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones y Palbociclib entre pacientes con cancer de mama Ju-Eun Lee, MS, PharmD1; Sun-Hong Kwon, PhD1; Swan Kwon, PharmD1; et al	46
Avances insuficientes contra las enfermedades hepáticas provocadas por los productos que combinan paracetamol y opiáceos Worst Pills, Best Pills. Julio de 2023	46

---

## Precauciones

---

Inicio demasiado abrupto del tratamiento con alopurinol: reacciones cutáneas graves Rev Prescrire 2023; 32 (251): 216	47
Aumento dependiente de la dosis del riesgo de enfermedad inflamatoria intestinal tras la exposición a antibióticos de amplio espectro: Un estudio de población nacional en Corea. Oh SJ, Kim HJ, Lee CK; Big Data Research Group (BDRG) of the Korean Society of Gastroenterology.	48
Relación entre el uso de anticonceptivos y el desarrollo de embolia pulmonar: una revisión sistemática Lena, A. P., Brito, R. O., & Paglia, B. A. R	48
Aspirina en dosis bajas y riesgo de ictus y hemorragia intracerebral en ancianos sanos: Análisis secundario de un ensayo clínico aleatorizado. Cloud GC, Williamson JD, Thao LTP, et al.	48
Proporción de nacidos a término o prematuros tardíos tras la exposición a corticosteroides prenatales tempranos, y resultados: revisión sistemática y metaanálisis de 1,6 millones de recién nacidos. Kiran Ninan, graduate student, Anja Gojic, research assistant, Yanchen Wang, graduate student, et al.	49
Dupilumab: ¿linfoma cutáneo? Rev Prescrire 2023; 32 (251): 214	50
La FDA expresa preocupaciones por los productos probióticos que se venden para usarse en bebés prematuros hospitalizados FDA, 26 de octubre de 2023	51
Asociación entre el tratamiento de reemplazo hormonal y el desarrollo de cáncer de mama o de endometrio Lombardi W, de Souza V C, Melo P C M et al	52
Medicamentos populares contra la obesidad monitoreados para detectar pensamientos suicidas Christopher Lane	53
Uso acumulativo de inhibidores de la bomba de protones y riesgo de demencia. Estudio de Riesgo de Aterosclerosis en las Comunidades Carin A. Northuis, Elizabeth J. Bell, Pamela L. Lutsey et al.	54
Venlafaxina durante el primer trimestre del embarazo: posible riesgo de anomalías congénitas, sobre todo de malformaciones cardíacas Rev Prescrire 2023; 32 (250): 185-186	55

---

**Otros Temas de Farmacovigilancia**

---

Errores en la medicación para niños Rev Prescrire 2023; 32 (249): 160	57
Experiencias y percepciones de los médicos sobre los programas de estrategias de evaluación y mitigación de riesgos con elementos para garantizar un uso seguro Sarpawari A, Brown BL, McGraw SA, Dejene SZ, Abdurrob A, Kesselheim AS	58
Eventos adversos a medicamentos en pacientes hospitalizados: prevalencia, causas y factores de riesgo Hernández-Morales MR, Ramírez-Sánchez JM, Mancilla-Hernández E, et al.	59

---

## Novedades sobre la Covid

### Las vacunas de ARNm COVID-19 (Comirnaty y Spikevax) y el riesgo de hemorragia menstrual abundante

(mRNA COVID-19 vaccines (Comirnaty and Spikevax) and the risk of heavy menstrual bleeding)

Health Product InfoWatch, julio de 2023

<https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/drugs-health-products/medeffect-canada/health-product-infowatch/july-2023/health-product-infowatch-july-2023.pdf>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26(4)*

**Tags: pandemia, efectos adversos vacunas, vacunas ARNm, Pfizer, BioNTech**

En Canadá, las vacunas monovalentes de ARNm contra covid-19 autorizadas incluyen Comirnaty (Pfizer-BioNTech covid-19 Vaccine) y Spikevax (covid-19 Vaccine Moderna). Ambas vacunas están indicadas para la inmunización activa contra covid-19 en individuos a partir de los 6 meses de edad [1,2].

Health Canada revisó el riesgo de hemorragia menstrual abundante (HMB) tras la vacunación con Comirnaty o Spikevax. Se consideraron los siguientes términos descriptivos, que se han utilizado tradicionalmente para caracterizar los patrones de HMB: menorragia (sangrado vaginal cíclico abundante con pérdida de sangre de más de 80 ml por ciclo), menometrorragia (sangrado vaginal abundante irregular) y polimenorragia (ciclos abundantes prolongados que duran sistemáticamente más de 8 días). El alcance de la revisión incluyó las vacunas monovalentes de ARNm (Comirnaty y Spikevax), ya que los datos eran limitados con las vacunas bivalentes (Comirnaty Original & Omicron BA.4/BA.5, Spikevax Bivalente, Spikevax Bivalente Original / Omicron BA.4/5) en el momento de la revisión.

La revisión por parte de Health Canada de la información disponible, que incluía datos de ensayos clínicos, informes post-comercialización canadienses e internacionales y literatura científica, no encontró pruebas científicas o médicas de que la vacunación con vacunas monovalentes de ARNm aumente el riesgo de HMB. La información de seguridad del producto canadiense para Comirnaty y Spikevax refleja con precisión las pruebas actuales y tiene en cuenta la naturaleza evolutiva de los datos. No se prevén actualizaciones de las monografías canadienses de Comirnaty y Spikevax sobre el HMB tras esta revisión.

Se anima a los profesionales sanitarios y a los receptores de las vacunas a que notifiquen las reacciones adversas que sospechen que están asociadas a las vacunas COVID-19. Health Canada seguirá vigilando la seguridad de todas las vacunas COVID-19 y tomará las medidas oportunas en caso de que se identifiquen nuevos riesgos para la salud.

#### Referencias:

1. Comirnaty (COVID-19 Vaccine, mRNA) [product monograph]. Mainz (Germany): BioNTech Manufacturing GmbH; 2023.
2. Spikevax (Elasomeran mRNA vaccine) [product monograph]. Cambridge (MA): Moderna TX, Inc.; 2023.

### Sangrado vaginal inesperado y vacunación contra el covid-19 en mujeres que no menstrúan

(Unexpected vaginal bleeding and COVID-19 vaccination in nonmenstruating women)

Kristine Blix, Ida Laake, Lene Juvet et al

*Science Advances*, 22 de septiembre 2023;9(38), DOI: 10.1126/sciadv.adg1391

<https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.adg1391>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26(4)*

**Tags: pandemia, efectos adversos vacunas, vacunas ARNm, Pfizer, BioNTech, sangrado vaginal**

#### Resumen

La relación entre la vacunación contra la enfermedad por coronavirus en 2019 (covid-19) y el sangrado vaginal entre mujeres no menstruantes no se ha estudiado a fondo. El Instituto Noruego de Salud Pública realizó un seguimiento de varias cohortes a lo largo de la pandemia y, al principio, llevó a cabo una recopilación sistemática de datos de sangrados vaginales inusuales que habían notificado las mujeres no menstruantes. Entre 7.725 mujeres posmenopáusicas, 7.148 mujeres perimenopáusicas y 7.052 mujeres premenopáusicas, el 3,3, el

14,1 y el 13,1%, respectivamente, experimentaron sangrados vaginales inesperados durante un período de 8 a 9 meses. En las mujeres posmenopáusicas, el riesgo de presentar sangrado vaginal inesperado (es decir, sangrado posmenopáusico), durante las 4 semanas posteriores a la vacunación contra el covid-19, aumentó de dos a tres veces, en comparación con el período previo a la vacunación. El riesgo correspondiente de sangrado vaginal inesperado después de la vacunación aumentó de tres a cinco veces en las mujeres perimenopáusicas y premenopáusicas no menstruantes. En las mujeres premenopáusicas, la vacuna Spikevax se asoció con un aumento del riesgo del 32%, en comparación con la vacuna Comirnaty. Nuestros resultados deberán confirmarse en futuros estudios.

## Los investigadores, "se alarman" al encontrar contaminación por ADN en la vacuna del covid-19 de Pfizer

(*Researchers "alarmed" to find DNA contamination in Pfizer covid-19 vaccine*)

Maryanne Demasi, 18 de septiembre de 2023

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26(4)*

**Tags: vacunas ARNm, Pfizer, BioNTech, contaminación vacuna con DNA, producción vacunas ARNm**

Un investigador declaró ante una audiencia del Senado de Carolina del Sur sobre la detección de contaminación por ADN en la vacuna de ARNm de Pfizer.

Phillip Buckhaults, experto en genómica del cáncer y profesor de la Universidad de Carolina del Sur, ha declarado ante el Comité Especial de Asuntos Médicos del Senado de Carolina del Sur (South Carolina Senate Medical Affairs Ad-Hoc Committee) que la vacuna de ARNm de Pfizer está contaminada con miles de millones de diminutos fragmentos de ADN.

Buckhaults, doctor en bioquímica y biología molecular, afirmó que "existe un verdadero peligro" de que estos fragmentos de ADN externo se inserten en el propio genoma de una persona y se conviertan en un "elemento permanente de la célula".

Afirmó que es un mecanismo plausible que podría explicar cómo se están "generando algunos de los raros pero graves efectos secundarios, como la muerte por ataque cardíaco" en personas que han recibido la vacuna del ARNm.

Buckhaults no es alarmista y se ha mostrado reacio a hacer públicos sus hallazgos por miedo a atemorizar a la gente.

Él mismo se vacunó tres veces con la vacuna del covid de Pfizer y la recomendó a familiares y amigos. Describió la tecnología de la plataforma de ARNm como "revolucionaria" y afirmó que la vacuna ha salvado muchas vidas.

"Soy un gran admirador de esta plataforma", dijo Buckhaults al Senado. "Considero que tiene potencial para tratar distintos tipos de cáncer y en verdad creo que es revolucionaria. Durante su vida, habrá vacunas de ARNm que combatan los antígenos de su cáncer. Pero hay que solucionar este problema".

A Buckhaults lo que más le preocupa es el "riesgo teórico, y muy posible, de que algunas personas padezcan cáncer en el futuro, ya que dependiendo del lugar del genoma en el que aterrice este trozo extraño de ADN, puede interrumpir un gen supresor de tumores o activar un oncogén".

"Estoy algo alarmado por la presencia de este ADN en la vacuna... El ADN es un dispositivo de almacenamiento de información que funciona durante una larga vida. Es con lo que nacemos, con lo que moriremos y lo que transmitiremos a nuestros hijos... Así que las alteraciones del ADN... pues, se conservan", dijo.

Buckhaults cree que las vacunas se distribuyeron de buena fe, pero dado el pánico y la urgencia de la crisis, "se tomaron muchos atajos". Lo atribuye a la incompetencia y no a la malicia, citando el principio de Hanlon...

"... que es: 'Nunca atribuyas maldad a lo que se explica mejor por la incompetencia'. Podría haber malicia de fondo, pero estoy intentando ver solo incompetencia para ser bondadoso", dijo al Senado.

### ¿Cómo es que los viales acabaron contaminados con ADN?

Buckhaults explicó cómo se utilizaron dos procesos de fabricación diferentes para fabricar la vacuna de Pfizer.

En la producción inicial de la vacuna contra el covid de Pfizer se utilizó un método denominado reacción en cadena de la polimerasa (PCR o Polymerase Chain Reaction) para amplificar el ARNm. Este método, denominado PROCESO 1, dio como resultado un producto de ARNm de una pureza elevada.

Sin embargo, con el fin de mejorar el proceso [1] para la distribución a gran escala de la vacuna a la población, para su suministro de "autorización de emergencia", Pfizer cambió a un método diferente —PROCESO 2— para amplificar el ARNm. El PROCESO 2 utilizó bacterias para fabricar grandes cantidades de "plásmido de ADN" (instrucciones circulares de ADN), que se utilizarían para fabricar el ARNm. Por lo tanto, el producto final contuvo tanto ADN plasmídico como ARNm.

El cambio [2] del PROCESO 1 al PROCESO 2 tuvo como resultado final la contaminación de la vacuna (véanse los círculos rojos).

Pfizer intentó solucionar el problema añadiendo una enzima (DNAsa) [3] para dividir el plásmido en millones de fragmentos diminutos.

Pero, según Buckhaults, esto empeoró la situación, porque entre más fragmentos haya, más posibilidades hay de que uno de ellos se inserte en el genoma y altere un gen vital.

"[Pfizer] los dividió en trozos para intentar hacerlos desaparecer, pero en realidad incrementaron el peligro de la modificación genómica en el proceso", explicó Buckhaults.

"No creo que hubiera nada malvado en ello, solo creo que fue una especie de descuido tonto", añadió. "Simplemente no pensaron en el peligro de la modificación del genoma... No es tan caro realizar otro proceso para sacarlo".

Una investigación [4] de la revista *British Medical Journal* (BMJ) descubrió que la integridad del ARNm de los lotes de vacunas derivados del PROCESO 2 era sustancialmente menor, y algunos afirman que estas vacunas se han asociado a mayores efectos adversos.

La investigación de Buckhault no es una excepción. El experto en genómica Kevin McKernan también ha reportado [5] una contaminación por ADN plasmídico en las vacunas bivalentes contra el covid-19 de Pfizer y Moderna, en cantidades que superaban con creces el límite de seguridad que establece la FDA.

## COVID-19 Vaccine Drug Substance Process Evolution

Use	Phase 1/2/3 CTM	Phase 2/3 CTM	Initial Supply <sup>a</sup>	Commercial Supply
DNA Template	PCR-amplified (Process 1)		Linearized plasmid DNA (Process 2)	
IVT Reaction Volume	547 mL – 547 mL		547 L – 547 L	547 L
DS batch Scale	547 g ("1 g") – 547 g ("1 x g")		547 g – 547 g	547 g
RNA purification	Magnetic Beads (Process 1)		TFF after Proteinase K (Process 2)	
DS Manufacturing Site	BNT, IMFS		Pfizer, Andover BNT, Mainz BNT, Mainz/ Rentschler (CMO)	Pfizer, Andover BNT, Mainz/ Rentschler (CMO)
DS Release Test Sites	BNT		BNT Pfizer, Andover Pfizer, Chesterfield	Pfizer, Andover Pfizer, Chesterfield BNT, Mainz

a. Material may also be used for Phase 2/3 CTM.

CTM – Clinical Trial Material

CMO = Contract Manufacturing Organization

Pfizer Confidential

## Evolución del proceso de elaboración de la vacuna del covid-19

Uso	Fase 1/2/3 MEC	Fase 2/3 MEC	Suministro inicial <sup>a</sup>	Suministro comercial
Plantilla de ADN	PCR-amplificada (Proceso 1)		Plásmido de ADN linealizado (Proceso 2)	
Volumen de la reacción de transcripción in vitro	547 mL – 547 mL		547 L – 547 L	547 L
Escala de lotes de la sustancia farmacéutica	547 g ("1 g") – 547 g ("1 x g")		547 g – 547 g	547 g
Purificación de ARN	Perlas magnéticas (Proceso 1)		Filtración de Flujo Tangencial después de Proteinasa K (Proceso 2)	
Centro de fabricación de la sustancia farmacéutica	BioNTech (BNT), Innovative Manufacturing Services (IMFS)		Pfizer, Andover BNT, Mainz BNT, Mainz/ Rentschler (CMO)	Pfizer, Andover BNT, Mainz/ Rentschler (CMO)
Centro de pruebas de liberación de la sustancia farmacéutica	BNT		BNT Pfizer, Andover Pfizer, Chesterfield	Pfizer, Andover Pfizer, Chesterfield BNT, Mainz

a. El material también puede utilizarse para la Fase 2/3 MEC

MEC - Material para Ensayos Clínicos

OFC = Organización de Fabricación por Contrato

Pfizer Confidential

### Límites de seguridad de la FDA

La FDA reconoce que la presencia de ADN residual en las vacunas acarrea riesgos:

*El ADN residual podría ser un riesgo para el producto final debido a su potencial oncogénico y/o infeccioso. Existen varios mecanismos posibles por los que el ADN residual podría ser oncogénico, incluyendo la integración y expresión de oncogenes codificados o mutagénesis insercional tras la integración del ADN. El ADN residual también podría ser capaz de transmitir infecciones virales en presencia de provirus retrovirales, copias integradas de virus de ADN o genomas extracromosómicos.*

En su guía [6] para la industria, la FDA dice:

*Los riesgos de oncogenicidad e infectividad del sustrato celular de ADN se pueden reducir disminuyendo su actividad biológica. Esto se puede lograr disminuyendo la cantidad de ADN residual y reduciendo el tamaño del ADN (por ejemplo, mediante el tratamiento con DNasa u otros métodos) por debajo del tamaño de un gen funcional (basado en la evidencia actual, aproximadamente 200 pares de bases). La inactivación química puede disminuir tanto el tamaño como la actividad biológica del ADN.*

Según Buckhaults, el problema con este consejo es que se aplica a la fabricación de vacunas tradicionales, las cuales contienen lo que se conoce como "ADN desnudo".

Normalmente, la presencia de niveles bajos de ADN desnudo en una vacuna no supondría un problema, ya que los trozos de ADN son masticados por las enzimas de los tejidos, antes de que tengan la oportunidad de introducirse en las células. Sin embargo, el ADN de la vacuna de Pfizer no está "desnudo".

Está envuelto en nanopartículas lipídicas (LNP o lipid nanoparticles) —esencialmente glóbulos de grasa— que ayudan a transportar el material genético (ARNm y ADN plasmídico) al interior de las células, donde el ADN puede migrar al núcleo e insertarse en el genoma.

Por eso, Buckhaults declaró ante el Senado que las normas de la FDA respecto a los niveles seguros de ADN en las vacunas no se aplican a la nueva tecnología de la plataforma de ARNm.

"El hecho de que exista un umbral regulatorio para la cantidad de ADN que ese permite en una vacuna es un retroceso a una época en la que hablábamos de vacunas [tradicionales]... Pero se ha aplicado inapropiadamente ese límite regulatorio a este nuevo tipo de vacuna en la que todo está encapsulado en una nanopartícula lipídica: ha sido una aplicación inapropiada de una regulación anticuada a un nuevo tipo de vacuna", dijo Buckhaults.

### ¿Y ahora qué?

Según Buckhaults, las personas vacunadas se deben someter a un análisis para comprobar si el ADN extraño se ha integrado en el genoma de sus células madre. Esto se detecta fácilmente porque el ADN extraño tiene una firma distintiva. Buckhaults dijo que "deja su tarjeta de presentación".

"No es especialmente caro hacer este tipo de análisis", añadió, "pero es necesario que exista un sistema en el que los que expresan su opinión no sean penalizados por producir resultados contrarios a lo que se supone que es aceptable".

El senador Billy Garrett preguntó si Buckhaults podría analizar la contaminación por ADN de los nuevos refuerzos contra el covid, que la administración Biden-Harris acaba de recomendar [7] para todos los estadounidenses de 6 meses en adelante.

"Me gustaría hacerlo", dijo Buckhaults. "Lleva unas tres horas revisar un vial de vacuna para ver si está contaminado (unos 100 dólares en reactivos)".

"Y yo mismo no volveré a vacunarme a menos que reciba un lote y descubra que está libre de ADN", añadió.

Aunque los senadores se ofrecieron a intervenir si Buckhaults recibía alguna represalia o acoso en respuesta a su testimonio en la audiencia, no parecieron ser capaces de lograr un cambio significativo.

El senador Richard Cash dijo: "No ejerceremos ninguna autoridad sobre la FDA para obligar a Pfizer a que haga algo. Es un asunto federal".

Buckhaults dijo al Senado que había enviado un correo electrónico a la FDA sobre el problema de contaminación, pero que no había recibido respuesta.

### Referencias

1. Effect of mRNA vaccine manufacturing processes on efficacy and safety still an open question. The BMJ. September 28, 2023. [https://www.bmj.com/content/378/bmj.o1731/rr-2?utm\\_source=substack&utm\\_medium=email](https://www.bmj.com/content/378/bmj.o1731/rr-2?utm_source=substack&utm_medium=email)
2. Therapeutic Goods Administration. Pfizer/BioNTech COVID-19 mRNA vaccine (BNT162, PF-07302048). September 18, 2020. [https://www.tga.gov.au/sites/default/files/foi-2389-03-1.pdf?utm\\_source=substack&utm\\_medium=email](https://www.tga.gov.au/sites/default/files/foi-2389-03-1.pdf?utm_source=substack&utm_medium=email)
3. Wikipedia contributors. Deoxyribonuclease. Wikipedia. 2023. [https://en.wikipedia.org/wiki/Deoxyribonuclease?utm\\_source=substack&utm\\_medium=email#:~:text=Deoxyribonuclease%20\(DNase%2C%20for%20short\),DNA%20backbone%2C%20thus%20degrading%20DNA.](https://en.wikipedia.org/wiki/Deoxyribonuclease?utm_source=substack&utm_medium=email#:~:text=Deoxyribonuclease%20(DNase%2C%20for%20short),DNA%20backbone%2C%20thus%20degrading%20DNA.)
4. Tinari, S. The EMA covid-19 data leak, and what it tells us about mRNA instability. BMJ, n627. 2021. <https://doi.org/10.1136/bmj.n627>
5. McKernan, K., Helbert, Y., McLaughlin, S., & Medicinal Genomics. Sequencing of bivalent Moderna and Pfizer mRNA vaccines reveals nanogram to microgram quantities of expression vector dsDNA per dose. OSF Preprints. 2023, April 9, 2023. [https://osf.io/b9t7m/?utm\\_source=substack&utm\\_medium=email](https://osf.io/b9t7m/?utm_source=substack&utm_medium=email)
6. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Characterization and Qualification of Cell Substrates and Other Biological Materials Used in the Production of Viral Vaccines for Infectious Disease Indications. U.S. Food And Drug Administration. February 2010. [https://www.fda.gov/media/78428/download?utm\\_source=substack&utm\\_medium=email](https://www.fda.gov/media/78428/download?utm_source=substack&utm_medium=email)
7. Reuters. Biden administration to urge Americans get new COVID-19 boosters. Reuters. August 20, 2023. [https://www.reuters.com/world/us/biden-administration-urge-americans-get-new-covid-19-boosters-2023-08-20/?utm\\_source=substack&utm\\_medium=email](https://www.reuters.com/world/us/biden-administration-urge-americans-get-new-covid-19-boosters-2023-08-20/?utm_source=substack&utm_medium=email)

### Una firma mutacional asociada al molnupiravir en genomas de SARS-CoV-2 globales

(A molnupiravir-associated mutational signature in global SARS-CoV-2 genomes)

Sanderson T, Hisner R, Donovan-Banfield, I. et al.

Nature (2023). <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06649-6> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26(4)*

**Tags:** tratamiento covid, molnupiravir, resistencia al virus covid, alteración genoma

El molnupiravir, un antiviral de uso frecuente para tratar el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), actúa induciendo mutaciones en el genoma del virus durante su replicación. Es probable que la mayoría de las mutaciones aleatorias sean deletéreas para el virus y que muchas

de ellas sean letales; por lo tanto, las elevadas tasas de mutación inducidas por el molnupiravir reducen la carga viral. Sin embargo, si algunos pacientes tratados con molnupiravir no eliminan completamente las infecciones por SARS-CoV-2, podría existir la posibilidad de transmisión ulterior de virus mutados por molnupiravir. Aquí mostramos que las bases de datos de secuenciación de SARS-CoV-2 incluyen mucha evidencia de mutagénesis por molnupiravir. Utilizando un

acercamiento sistemático, encontramos que una clase específica de ramas filogenéticas largas, que se distinguen por tener una alta proporción de mutaciones de G a A y de C a T, se encuentran casi exclusivamente en secuencias de 2022, después de la introducción del tratamiento con molnupiravir, y en países y grupos de edad en donde se ha generalizado el uso del fármaco. Identificamos un espectro mutacional, con contextos

nucleotídicos preferentes, a partir de virus de pacientes que se sabe que han sido tratados con molnupiravir y mostramos que su firma coincide con la observada en estas largas ramas, en algunos casos con transmisión ulterior de linajes derivados de molnupiravir. Por último, analizamos los registros de tratamiento para confirmar una asociación directa entre estas ramas altas de G a A y el uso de molnupiravir.

## Herramientas Útiles

### Versión en español de los criterios STOPP/START 3. Avances en la detección de la prescripción inapropiada de medicamentos en personas mayores

Delgado-Silveira E, Molina Mendoza MD, Montero-Errasquín B et al.

*Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2023 Sep-Oct;58(5):101407. Spanish. doi: 10.1016/j.regg.2023.101407.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0211139X23001282> (de libre acceso en español)

#### Resumen

Los criterios STOPP/START son criterios explícitos basados en sistemas fisiológicos que resumen la evidencia sobre problemas de prescripción relevantes clínicamente relacionados con el uso de medicamentos potencialmente inapropiados (criterios STOPP) y con potenciales omisiones de prescripción (criterios START). Las dos versiones anteriores de los criterios STOPP/START se publicaron en 2008 y en 2015, y sus versiones en español, en 2009 y en 2015. En 2023 se acaba de publicar la versión 3 de dichos criterios. El objetivo de este artículo es presentar la versión traducida al español, así como revisar la utilización y el impacto que ha tenido la versión 2 del año 2015 en nuestro idioma. Se realizó una traducción del inglés al español por profesionales expertos y con alto nivel de inglés de la versión 3 de los criterios STOPP/START, que incorporan la evidencia publicada desde abril de 2014 hasta marzo de 2022. Además, se hizo una revisión sistemática de las publicaciones que han usado la traducción española de la versión previa (versión 2 de 2015) de los criterios STOPP/START. La nueva versión, presentada en este artículo, cuenta con 190 criterios STOPP/START (133

criterios STOPP y 57 criterios START), lo que supone un aumento del 40% en el número de criterios en comparación con la versión anterior. En la revisión se encontraron 37 estudios (21 observacionales, 11 de intervención y 5 de otro tipo) que han usado la versión española en lugar de la internacional.

La versión 3 en español de los criterios STOPP/START es una lista explícita actualizada de medicamentos potencialmente inapropiados y posibles omisiones en la prescripción que tienen el objetivo de optimizar la medicación y minimizar las reacciones adversas a los medicamentos durante la revisión de la medicación en las personas mayores, en particular aquellas con multimorbilidad y polifarmacia. Con esta nueva versión se pretende dar una mayor difusión a los criterios originales dentro de la comunidad sanitaria hispanohablante. La versión 2 española de los STOPP/START ha sido ampliamente utilizada, por lo que consideramos que la traducción al español ha ayudado a mejorar la farmacoterapia en pacientes mayores con polifarmacia y multimorbilidad en nuestro entorno lingüístico.

## Solicitudes y Retiros del Mercado

### Cuestionan la eficacia de medicamentos populares para resfriados y alergias de Estados Unidos

Opy Morales

*Infobae*, 14 de septiembre de 2023

<https://www.infobae.com/estados-unidos/2023/09/14/cuestionan-la-eficacia-de-medicamentos-populares-para-resfriados-y-alergias-de-estados-unidos/>

Editado por Salud y Fármacos

Las tabletas en las que millones confían para aliviar síntomas de congestión nasal podrían no ser más efectivas que un placebo, según recientes hallazgos

La fenilefrina, un ingrediente común en medicamentos de venta libre para tratar resfriados y alergias, en su forma oral ha sido declarada ineficaz por un panel asesor de la FDA. La decisión unánime de los 16 miembros del panel podría tener un impacto significativo en la industria farmacéutica y en las cadenas de farmacias que el año pasado generaron US\$1.800 millones en ventas de medicamentos que contienen fenilefrina.

La FDA no está obligada a seguir las recomendaciones del panel, pero si lo hace, podría iniciar un proceso para retirar la

fenilefrina del mercado. Esto obligaría a los fabricantes a reformular productos populares como Nyquil, Benadryl Allergy Plus Congestion, Sudafed y Mucinex. Procter & Gamble, fabricante de todas las versiones de Nyquil, y Kenvue, una escisión de Johnson & Johnson que fabrica productos Tylenol y Benadryl, podrían verse particularmente afectados, según reportó CNBC.

La Consumer Healthcare Products Association, una organización comercial que representa a los fabricantes y distribuidores de medicamentos de venta libre, expresó su decepción por la decisión del panel. Scott Melville, el CEO de la organización, instó a la FDA a considerar “la totalidad de la evidencia” antes

de tomar cualquier decisión regulatoria que pudiera tener “consecuencias negativas no deseadas”, consignó CBS News.

La fenilefrina se ha utilizado durante más de 75 años y fue aprobada para uso de venta libre en la década de 1970. Sin embargo, su popularidad aumentó después de 2005, cuando se restringió el acceso a medicamentos que utilizan un ingrediente descongestionante similar llamado pseudoefedrina. La pseudoefedrina se colocó detrás de los mostradores de las farmacias debido a su potencial para ser procesada ilegalmente en metanfetamina.

Los investigadores de la Universidad de Florida, que habían cuestionado la eficacia de la fenilefrina en 2007, impulsaron la reciente revisión. Aportaron estudios recientes que mostraban que los productos con fenilefrina no superaban a las píldoras placebo en pacientes con congestión por resfriados y alergias.

La FDA, en documentos preparatorios para la reunión del panel, también concluyó que las formulaciones orales de fenilefrina no son efectivas en dosis estándar o incluso más altas. Según el personal de la agencia, solo una cantidad mínima del medicamento llega a la nariz para aliviar la congestión, reportó CNN.

Si la FDA sigue las recomendaciones del panel, los consumidores podrían verse obligados a buscar versiones líquidas y en aerosol del medicamento o medicamentos completamente nuevos, que no fueron incluidos en la revisión del panel. Además, las farmacias podrían verse afectadas, ya que obtienen ingresos significativos de la venta de medicamentos de venta libre para el resfriado y las alergias.

La decisión del panel se basó en estudios modernos que, según los expertos, no muestran que la fenilefrina aporte ninguna mejora en casos de congestión. Estos hallazgos podrían llevar a la FDA a retirar la fenilefrina de una lista federal de descongestionantes considerados efectivos en forma de pastillas y líquidos de venta libre, eliminando así “los costos innecesarios y el retraso en la atención por tomar un medicamento que no aporta ningún beneficio”, según la agencia.

La fenilefrina ha sido objeto de escrutinio durante años, pero la reciente decisión del panel asesor de la FDA marca un punto de inflexión que podría tener ramificaciones en toda la industria farmacéutica y de atención médica. Ahora, la pelota está en el campo de la FDA, que podría tomar medidas que repercutirían en fabricantes, minoristas y consumidores por igual.

### ¿Qué es la fenilefrina y cómo actúa?

La fenilefrina es un fármaco que se utiliza comúnmente como descongestionante nasal, como medicamentos de venta libre para tratar síntomas de resfriados y alergias. Su mecanismo de acción se centra en la contracción de los vasos sanguíneos en las membranas mucosas de la nariz y los senos paranasales. Cuando una persona sufre de un resfriado o una alergia, el cuerpo responde enviando glóbulos blancos a las áreas afectadas, como la nariz, la garganta y los senos paranasales. Esto provoca la inflamación de las membranas mucosas y la producción de moco, lo que resulta en congestión nasal.

El fármaco actúa al contraer los vasos sanguíneos en estas áreas, lo que reduce la inflamación y facilita el drenaje del moco, aliviando así la sensación de congestión. Sin embargo, estudios recientes y un comité asesor de la FDA han cuestionado la eficacia de la fenilefrina en su forma oral. Según estos informes, la fenilefrina se metaboliza de manera tan eficiente en el sistema digestivo que solo una cantidad mínima del fármaco llega al torrente sanguíneo y, por ende, a las áreas nasales donde se requiere su acción. Este cuestionamiento ha abierto un debate sobre la eficacia de uno de los ingredientes más comunes en medicamentos para resfriados y alergias.

**Nota de Salud y Fármacos.** Una nota publicada en Medpage [1] añade lo siguiente: Vale la pena notar que ningún miembro del panel se mostró partidario de realizar estudios adicionales sobre la farmacocinética de la fenilefrina, ni de aumentar las dosis para intentar rescatar su uso sin receta médica.

En representación de las numerosas empresas que comercializan productos con fenilefrina, la Consumer Healthcare Products Association (CHPA) señaló que aproximadamente la mitad de los hogares estadounidenses habían adquirido un producto con fenilefrina a lo largo de un año.

La FDA empezó a estudiar la eficacia de la fenilefrina oral en respuesta a una petición ciudadana de 2007 y ese mismo año celebró una reunión de un comité consultivo para hablar de ese tema. Ese panel llegó a conclusiones similares sobre la eficacia y pidió más datos.

Posteriormente se completaron cuatro estudios, todos negativos:

- Dos estudios que utilizaron una cámara de provocación con alérgenos [2], en los que se observó que la fenilefrina de 10 ó 12 mg no reducía las puntuaciones de congestión nasal [3] en comparación con el placebo.
- Un estudio de adultos [4] con rinitis alérgica estacional, en el que ninguno de los grupos asignados al azar a dosis fijas de clorhidrato de fenilefrina de 10 a 40 mg mostró un cambio estadísticamente significativo en las puntuaciones de congestión nasal instantánea o refleja en comparación con el puntaje inicial y con el placebo.
- Un ensayo [4] en el que los comprimidos de 30 mg de clorhidrato de fenilefrina de liberación modificada no mejoraron las puntuaciones de congestión nasal con respecto al valor inicial en comparación con el placebo entre adultos con rinitis alérgica estacional.

Los revisores de la FDA señalaron una letanía de problemas con los estudios previos, en los que se había basado la aprobación: desde el uso de un criterio de valoración indirectos no validados ni normalizados (medida de la resistencia nasal de las vías respiratorias en lugar de puntuación de los síntomas) hasta datos potencialmente fraudulentos.

"Observamos anomalías y una enorme variabilidad en los resultados que no se pueden explicar fácilmente", afirmó el Dr. Peter Starke, principal revisor clínico de la FDA. Además, "todos eran estudios unicéntricos y todos tenían tamaños muestrales extremadamente pequeños, sin cálculos del tamaño de la

muestra, sin planes de análisis estadístico y sin controles de multiplicidad...". La conclusión es que ninguno de los estudios originales se ajusta a las normas modernas de diseño o contenido".

Pero parecía haber un problema más profundo con el propio fármaco: su biodisponibilidad.

Sólo la fenilefrina es activa como agonista de los receptores adrenérgicos alfa-1, y es capaz de combatir la dilatación de los vasos sanguíneos nasales, una de las principales características de la congestión nasal; no así sus metabolitos.

Según la panelista Jennifer Le, PharmD, MAS, de la Facultad de Farmacia y Ciencias Farmacéuticas Skaggs de la Universidad de California en San Diego, "la mayoría de los clínicos y farmacéuticos citarían en realidad alrededor de un 38% de biodisponibilidad".

Esa popular cifra procede de un estudio de 1982 con muchos problemas. No sólo analizaba la fenilefrina total en lugar del metabolito activo solo, sino que también comparaba formulaciones orales e intravenosas en diferentes pacientes en diferentes puntos temporales de una manera que se habría esperado que sesgara las cifras, dijo Yunzhao Ren, MD, PhD.

Leslie Hendeles, PharmD, profesor emérito de la Universidad de Florida en Gainesville, recomendó que para el resfriado común

se utilizaran aerosoles nasales -incluida la oximetazolina y la formulación nasal de fenilefrina- y la pseudoefedrina oral. Para la rinitis alérgica, los esteroides nasales son los fármacos de venta libre más eficaces, señaló, mientras que el antihistamínico tópico en aerosol azelastina (Astelin, Astepro) es eficaz contra la congestión nasal por su efecto estabilizador de los mastocitos, y la pseudoefedrina también funciona, sola o en combinación.

#### Referencias

1. Phend C, FDA Panel Favors Dropping OTC Decongestant. MedPage Today September 12, 2023 <https://www.medpagetoday.com/publichealthpolicy/fdageneral/106309>
2. Horak F, Zieglmayer P, Zieglmayer R, Lemell P, Yao R, Staudinger H, Danzig M. A placebo-controlled study of the nasal decongestant effect of phenylephrine and pseudoephedrine in the Vienna Challenge Chamber. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009 Feb;102(2):116-20. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60240-2. PMID: 19230461.
3. Day JH, Briscoe MP, Ratz JD, Danzig M, Yao R. Efficacy of loratadine-montelukast on nasal congestion in patients with seasonal allergic rhinitis in an environmental exposure unit. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009 Apr;102(4):328-38. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60339-0. PMID: 19441605.
4. Meltzer EO, Ratner PH, McGraw T. Oral Phenylephrine HCl for Nasal Congestion in Seasonal Allergic Rhinitis: A Randomized, Open-label, Placebo-controlled Study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015 Sep-Oct;3(5):702-8. doi: 10.1016/j.jaip.2015.05.007. Epub 2015 Jul 2. PMID: 26143019.

### Amfepramona: ¡Al fin se la retira del mercado europeo!

*Rev Prescrire* 2023; 32 (251): 203

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2023; 26(4)

#### Tags: valvulopatía irreversible, hipertensión arterial pulmonar

A comienzos de 2023, la Comisión Europea revocó el permiso de comercialización para los medicamentos que contienen *amfepramona* en la UE; finalmente se ha reconocido su balance riesgo-beneficio desfavorable. La eficacia de esta anfetamina como supresora del apetito es modesta para la pérdida de peso, pero conlleva un riesgo de efectos adversos graves, incluyendo hipertensión arterial pulmonar, valvulopatía irreversible y dependencia. La Comisión Europea también basó su decisión en el hecho de que no pudo identificar ninguna medida que pudiera

tener una eficacia suficiente para reducir los riesgos de la *amfepramona*. Tampoco se ha podido identificar ninguna subpoblación de pacientes en los que la *amfepramona* pudiera tener un balance riesgo-beneficio favorable [1,2].

#### Referencias

1. EMA "Withdrawal of marketing authorisations for amfepramone medicines within the EU" 13 January 2023: 3 pages.
2. European Commission "Commission implementing decision of 13.1.2023 concerning (...) the active substance "amfepramone" + "Annexes" 13 January 2023: 19 pages.

### Ataluren. Información de la AEMPS sobre Translarna (ataluren): el CHMP recomienda la revocación de su autorización de comercialización

AEMPS, 19 de septiembre de 2023

<https://www.aemps.gob.es/informa/informacion-de-la-aemps-sobre-translarna-ataluren-el-chmp-recomienda-la-revocacion-de-su-autorizacion-de-comercializacion/>

- El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) ha tenido en cuenta la totalidad de la información disponible, que incluye tanto los datos en los que se basó la autorización de comercialización, como los generados por las obligaciones específicas de los estudios 020 y 041
- Además, el CHMP ha tenido en consideración los análisis adicionales que incluyen información del Registro STRIDE (estudio 025o) y los estudios pediátricos 045 y 046

- La AEMPS informará sobre la decisión final de la Comisión Europea, así como de la fecha efectiva de la retirada de la comercialización de Translarna

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha recomendado no renovar la autorización de comercialización de Translarna (ataluren), un medicamento autorizado en 2014 para el tratamiento de pacientes ambulatorios con distrofia muscular de

Duchenne, una enfermedad causada por una mutación sin sentido en el gen de la distrofina.

El CHMP concluyó que el estudio 041 —un ensayo clínico fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 360 pacientes de 7 años y mayores— no ha confirmado la eficacia de Translarna. A la fase de doble ciego, que duró 72 semanas, le siguió otra fase de 72 semanas en la que los pacientes que inicialmente recibieron placebo pasaron a recibir Translarna. Estos resultados se consideraron particularmente relevantes, ya que el estudio incluyó una población que se esperaba fuera más sensible a los efectos del medicamento.

En su revisión, el CHMP también consideró la comparación de los resultados en los pacientes tratados con Translarna e incluidos en el registro STRIDE (estudio 025o) con los datos de la historia natural de la enfermedad. El CHMP tuvo en cuenta los resultados que se observaron en el retraso en la pérdida de deambulación, pero no pudo llegar a una conclusión, dadas las dudas metodológicas y la incertidumbre generada por las comparaciones indirectas. Asimismo, no se vio un beneficio claro en los resultados de otros parámetros. Por último, el comité también consideró los estudios pediátricos 045 y 046.

Por todo ello, el CHMP ha concluido que, de acuerdo a los datos generados y proporcionados, la eficacia de Translarna no se ha demostrado y, por tanto, no se puede renovar la autorización de comercialización.

#### Información para pacientes

- El CHMP ha recomendado no renovar la autorización de comercialización de Translarna, por lo que ya no estará disponible en la Unión Europea.
- Esto se debe a que un estudio que se había diseñado para confirmar el beneficio de Translarna en los pacientes con una mutación sin sentido en la distrofia muscular de Duchenne, incluyendo los pacientes en la fase de deterioro progresivo de la deambulación en los que se esperaba observar un mayor beneficio, no ha cumplido su objetivo.
- Los resultados se han confirmado tras una revisión completa de todos los datos disponibles sobre beneficios y riesgos de Translarna, que tuvo en cuenta los resultados de los estudios, el estudio basado en el registro de pacientes y la opinión de expertos en neurología y representantes de pacientes.
- Si usted o sus hijos están tomando Translarna, debe hablar con su médico sobre la interrupción del tratamiento.

#### Información para profesionales sanitarios

- La eficacia de Translarna no se ha confirmado tras una revisión completa de los datos disponibles sobre sus beneficios y riesgos. Por tanto, la autorización condicional no se renovará y el medicamento dejará de estar disponible en la Unión Europea.
- No deben iniciarse nuevos tratamientos con Translarna (ataluren).

- Informe a sus pacientes que estén siendo tratados con Translarna y discuta con ellos las alternativas disponibles.
- En 2014, Translarna obtuvo una autorización condicional que significa que estaba sujeta a renovaciones anuales basadas en los resultados de los estudios adicionales, impuestos al titular de autorización de comercialización.
- En 2016, cuando se renovó la autorización de comercialización, el CHMP solicitó un nuevo estudio con el fin de confirmar la eficacia de Translarna, en particular en los pacientes en fase progresiva de pérdida de deambulación, ya que se esperaba que tuvieran mejor respuesta.
- El estudio 041 era un ensayo clínico fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en 360 pacientes de 7 años y mayores, con distrofia muscular de Duchenne (DMD) debida a una mutación sin sentido en el gen de la distrofina. A la fase doble ciego de 72 semanas le siguió otra fase de 72 semanas en la que los pacientes que inicialmente recibieron placebo pasaron a recibir Translarna.
- La variable principal fue el cambio en el test de 6 minutos (6MWT) a las 72 semanas con respecto a la medida basal. En el subgrupo de pacientes en fase de deterioro progresivo de la deambulación (n=185) el cambio medio en el 6MWD desde la basal fue -81.8 metros en el brazo de Translarna versus -90.09 metros en el grupo de placebo, con una diferencia de 8.26 metros (IC 95%: -26.05; -9.53, p=0.36).
- Para la población completa (n=359), el cambio medio en el 6MWT fue -53.01 metros en el grupo de Translarna versus -67.43 en el grupo de placebo (diferencia de 14.42 metros, IC 95%: 1.83 – 27.01, p nominal=0.025).
- Las variables secundarias principales fueron el cambio medio en la variable compuesta de test de función cronometrados (TFC) (tiempo en correr/andar 10 metros + tiempo en subir 4 escalones + tiempo en bajar 4 escalones) y el cambio en la escala de evaluación ambulatoria North Star. La diferencia para los TFC fue de -1.04 segundos (CI95% -0.204-5.204, p nominal=0.09), y la diferencia en la escala total NSAA fue de 0.9 puntos (CI95% -0.22-2.02, p nominal=0.13).
- El CHMP concluyó que el estudio 041 no ha confirmado la eficacia de Translarna. Estos resultados se consideraron particularmente relevantes, ya que el estudio incluyó una población que se esperaba fuera más sensible a los efectos del medicamento.
- El CHMP revisó los datos de los estudios 007 y 20 y 041, así como los del estudio basado en el registro STRIDE que comparó los resultados de este registro con los datos de la historia natural. El CHMP tuvo en cuenta los resultados que se observaron en el retraso en la pérdida de deambulación, pero no pudo llegar a una conclusión dadas las dudas metodológicas y la incertidumbre relacionada con las comparaciones indirectas.

**Blenrep (belantamab mafodotina): el CHMP recomienda no renovar la autorización de comercialización**

AEMPS, 20 de septiembre de 2020

- Como consecuencia de la recomendación del CHMP, Blenrep dejará de estar disponible en la Unión Europea
- Esta decisión se ha tomado tras la revisión de los datos disponibles del estudio DREAMM-3, en el que se comparó Blenrep con pomalidomida y dosis bajas de dexametasona
- Este estudio era una de las obligaciones específicas impuestas en el momento de la autorización condicional, y no demostró que los pacientes que recibieron Blenrep vivan más sin que su enfermedad empeore que los que recibieron pomalidomida y dexametasona. Por ello la eficacia del medicamento en la indicación autorizada no se ha podido confirmar
- Se informa a los profesionales sanitarios que no deben iniciarse nuevos tratamientos con Blenrep
- Los pacientes que ya estuvieran en tratamiento con este medicamento recibirán información de los profesionales sanitarios que les atienden sobre otras opciones disponibles
- La AEMPS informará de la decisión final de la Comisión Europea y, en su caso, de la fecha efectiva de la retirada de la comercialización

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), ha recomendado no renovar la autorización de comercialización de Blenrep (belantamab mafodotina), un medicamento utilizado para el tratamiento del mieloma múltiple.

Esta recomendación tiene lugar tras la revisión por el CHMP de los datos disponibles, como parte del proceso de renovación de la autorización de comercialización de este medicamento. En su revisión, el CHMP consideró que los resultados de un nuevo estudio (DREAMM-3) no confirmaban la eficacia de Blenrep.

Blenrep recibió una autorización de comercialización condicional en agosto de 2020, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido, al menos, cuatro tratamientos previos, cuya enfermedad no responde a determinados tipos de tratamientos oncológicos, y cuyo cáncer ha empeorado desde el último tratamiento recibido.

Este tipo de autorización permite que medicamentos destinados a tratar una necesidad médica no cubierta en una enfermedad grave, puedan ser autorizados en base a datos menos completos de los que habitualmente se requieren, cuando el beneficio de tener estos medicamentos disponibles supera los riesgos asociados a su uso en ausencia de datos confirmatorios. Los medicamentos con autorización de comercialización condicional están sujetos a medidas específicas posautorización (por ejemplo, un nuevo estudio) para generar datos completos.

En el momento de la autorización de comercialización no se disponía de datos comparados para Blenrep. Como obligación específica, el CHMP solicitó al laboratorio que llevara a cabo un estudio para confirmar la eficacia y seguridad del medicamento,

comparándolo con pomalidomida y dosis bajas de dexametasona, otro tratamiento autorizado para pacientes con mieloma múltiple.

El estudio no demostró que los pacientes que recibieron Blenrep vivan más sin que su enfermedad empeore que los que recibieron pomalidomida y dexametasona. Dado que esta fue una medida de eficacia requerida como parte de la obligación específica, la eficacia del medicamento no ha podido considerarse confirmada en la indicación autorizada. Por tanto, el CHMP recomienda la no renovación de la autorización de comercialización.

En su revisión el CHMP consultó también a representantes de pacientes y personas expertas en el tratamiento del cáncer y tuvo en cuenta su opinión en su recomendación final. La opinión del CHMP se enviará a la Comisión Europea, que emitirá una decisión final legalmente vinculante para todos los Estados miembros de la Unión Europea.

Por su parte, la AEMPS informará de la decisión final de la Comisión Europea y, en su caso, de la fecha efectiva de la retirada de la comercialización de Blenrep.

**Actualización:**

El 21 de septiembre, el laboratorio titular de Blenrep solicitó una reexaminación de la opinión del CHMP. Tras recibir los motivos de la solicitud, el CHMP volverá a examinar su opinión y emitirá una recomendación final.

Una vez finalizada la reexaminación, la opinión final del CHMP se enviará a la Comisión Europea que emitirá una decisión final legalmente vinculante para todos los Estados miembros de la Unión Europea.

**Información para pacientes**

- La autorización de comercialización de Blenrep no será renovada y el medicamento ya no estará disponible en la Unión Europea.
- Blenrep se aprobó para el tratamiento del mieloma múltiple. Como los datos eran limitados en el momento de la autorización, el medicamento fue aprobado con la condición de que el laboratorio llevara a cabo un estudio para confirmar su eficacia.
- El estudio no demostró que los pacientes tratados con Blenrep vivan más sin que su enfermedad empeore que los que recibieron pomalidomida y dexametasona, otro tratamiento autorizado para el mieloma múltiple.
- Como esta fue la medida de eficacia requerida en el momento de la autorización condicional, no se ha podido confirmar la eficacia del medicamento en la indicación autorizada.
- Si está recibiendo tratamiento con Blenrep, debe hablar con su médico o médica sobre posibles alternativas de tratamiento.

**Información para profesionales sanitarios**

- Blenrep dejará de estar disponible tras la no renovación de su autorización de comercialización condicional.

- No deben iniciarse nuevos tratamientos con Blenrep.
- Es necesario informar a los pacientes que actualmente estén en tratamiento con Blenrep y discutir alternativas de tratamiento disponibles.
- Blenrep recibió una autorización condicional en agosto de 2020, sujeta a renovaciones anuales basadas en los resultados de estudios adicionales, impuestos al titular de la autorización de comercialización.
- El estudio DREAMM-3, un estudio fase 3, abierto, aleatorizado (2:1), comparó Blenrep con pomalidomida y dosis bajas de dexametasona en 325 pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario. La variable primaria del estudio fue la superioridad en supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el investigador. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en SLP entre ambos grupos (HR 1.03; IC 95%: 0.72, 1.47).

### Colirios. La FDA alerta a las cadenas de farmacia (CVS, Walgreens y otras) por la venta de colirios no aprobados.

*(FDA warns CVS, Walgreens, other companies over unapproved eye products)*

Sarah Fortinsky –

*The Hill*, 12 de septiembre de 2023

<https://thehill.com/policy/4201186-fda-warns-cvs-walgreens-other-companies-over-unapproved-eye-products/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26(4)*

**Tags:** venta ilegal de medicamentos, cadenas de farmacias, colirios, argiria, metilsulfonilmetano

El 12 de septiembre, la FDA envió cartas de advertencia a ocho empresas por comercializar presuntamente de forma ilegal colirios que podrían ser "potencialmente nocivos" y que no están aprobados por la FDA.

Muchos de estos productos afirman ser fármacos que podrían tratar problemas y síntomas como conjuntivitis ("ojo rojo"), cataratas, glaucoma, ojo seco e irritación. La FDA expresó su preocupación por la esterilidad de algunos de estos productos oftalmológicos.

La FDA advirtió que emprendería acciones legales [1] contra las ocho empresas a menos que respondieran en un plazo de 15 días a partir de la recepción de la carta, indicando las medidas que adoptaría para abordar las infracciones.

La FDA envió la carta a CVS Health, Walgreens Boots Alliance, Inc., Boiron Inc., DR Vitamin Solutions, Natural Ophthalmics, Inc., OcluMed LLC, Similasan AG/Similasan USA y TRP Company, Inc.

La FDA esbozó varias razones por las que afirmaba estar especialmente preocupada por los productos oftálmicos. La FDA advirtió que los productos aplicados directamente en los ojos "eluden algunas de las defensas naturales del organismo" y que el uso de algunos de los productos no aprobados podría influir en que los consumidores renunciaran a un tratamiento aprobado por la FDA.

La FDA también advirtió sobre un problema específico llamada "argiria", que puede producirse por el uso prolongado de medicamentos que contienen plata -que, según la FDA, está presente en algunos de estos medicamentos- y puede hacer que zonas de la piel y del ojo se vuelvan grises o gris azulado, según la FDA.

La FDA señaló que esta última ronda de cartas de advertencia se produce en el marco de un "esfuerzo continuo" por proteger a la población de productos potencialmente nocivos para los ojos.

1. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-issues-warning-letters-firms-marketing-unapproved-eye-products>

**Nota de Salud y Fármacos.** Según Pharmaceutical Technology [1], en caso de incumplimiento, la FDA podría emprender acciones legales, incluyendo la incautación del producto y/o una orden judicial a la empresa para que detenga la fabricación y distribución de productos no aprobados. La FDA ya ha puesto una alerta a la importación para algunas de las ocho empresas, lo que detiene la entrada de estos medicamentos en EE UU. La FDA afirmó que la investigación está en curso y podrá adoptar medidas adicionales.

En enero, la FDA envió una carta de advertencia a la farmacia en línea [pharmahealthonline.com](http://pharmahealthonline.com) por vender medicamentos no aprobados y con marcas falsas, entre ellos opioides y benzodiazepinas.

Además, en agosto, la FDA ya había advertido contra el uso de otros dos colirios [2] por posible contaminación bacteriana y fúngica. En ese caso, la FDA aconsejó no comprar las gotas MSM al 5% del Dr. Berne ni las gotas oculares LightEyez MSM Eye Drops - Eye Repair, porque podían provocar infecciones que pueden poner en peligro la visión o la vida, aunque no se había notificado ningún problema relacionado con el uso de estos productos.

La retirada de estos dos productos se produjo tras la emisión de una serie de advertencias a principios de año contra el uso de varias marcas de colirios relacionadas con un brote de bacterias farmacorresistentes, que se relacionó con al menos cuatro muertes en 18 estados y docenas de infecciones.

Estos dos productos, que según la agencia no están aprobados y se comercializaban ilegalmente en EE UU, también contienen metilsulfonilmetano (MSM) como ingrediente activo, que no está aprobado para su uso en colirios.

Según la FDA, el producto de LightEyez estaba contaminado con *Pseudomonas aeruginosa*, una bacteria que puede causar infecciones en la sangre, los pulmones u otras partes del cuerpo. Las autoridades sanitarias creen que una variante de la bacteria resistente a los medicamentos es la responsable de las muertes y otros problemas de salud relacionados con las gotas oftálmicas sospechosas.

En febrero, Global Pharma Healthcare retiró todos los lotes de "gotas oftálmicas lubricantes de lágrimas artificiales" de sus marcas EzriCare y Delsam Pharma, que, según dijo, podían estar contaminadas con bacterias.

**Referencia**

1. Phalguni Deswal. FDA calls out eight companies for selling unapproved eye drugs. *Pharmaceutical Technology*, September 13 2023 <https://www.pharmaceutical-technology.com/newsletters/fda-calls-out-eight-companies-for-selling-unapproved-eye-drugs/?cf-view>

2. Megan Carullo. FDA says to stop using 2 eye drop products because of serious health risks *CBC Money Watch*, 24 de agosto de 2023. <https://www.cbsnews.com/news/eye-drop-recall-2023-methylsulfonylmethane-bacteria-contamination-dr-bernes-lighevez/>

**Colirios. Europa prohíbe los colirios de Beximco (Beximco eye drops banned in Europe)**

*New Age Bangladesh*, 13 de septiembre de 2023

<https://www.newagebd.net/article/212057/beximco-eye-drops-banned-in-europe>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26(4)*

**Tags: problemas de manufactura en India, Beximco Pharmaceuticals, colirios contaminados**

Se ha prohibido la venta de las gotas oftálmicas de Beximco Pharmaceuticals que contienen timolol y latanoprost para tratar el glaucoma, en los países de la Unión Europea y en los mercados del Espacio Económico Europeo por problemas de diseño en las instalaciones.

Endpoints News, un medio de comunicación independiente sobre cuestiones globales de biotecnología y farmacia con sede en Lawrence (Estados Unidos), que ha sido adquirido recientemente por el Financial Times, ha publicado recientemente un informe sobre el asunto.

Según el informe, la Autoridad de Medicamentos de Malta realizó una inspección en la unidad de fabricación de Beximco entre el 28 de julio y el 1 de agosto y encontró una deficiencia crítica, tres importantes y otras 15 observaciones, por lo que decidió retirarle el certificado de Buenas Prácticas de Manufactura, que la empresa había obtenido en enero de 2020.

Se pidió en repetidas ocasiones a los altos cargos de la empresa, incluyendo al director de operaciones Rabbur Reza, que hicieran comentarios, pero se negaron y, finalmente, la empresa emitió el lunes una declaración oficial sobre el asunto.

Aclarando el asunto, Beximco dijo que actualmente no exporta productos oftálmicos de la unidad de fabricación inspeccionada a la UE o al EEE.

La declaración firmada por el director general de Beximco, Nazmul Hassan, también mencionaba que la UE aún no había ratificado la prohibición.

Beximco declaró que está trabajando estrechamente con la MMA para solucionar todas las observaciones citadas en el informe de manera oportuna, incluyendo la instalación de un nuevo sistema de gestión de edificios (BMS), antes de que la MMA haga su próxima auditoría que está prevista para principios de 2024.

Endpoints News informó que la inspección de la MMA encontró algunas deficiencias críticas relacionadas con el diseño de las instalaciones. Según el informe, el sistema de gestión del edificio no funcionaba correctamente y no se podían controlar las condiciones ambientales.

Además, no se activaban las alarmas si se superaban los niveles de temperatura, humedad o presión delta. La recuperación también fue lenta tras el apagón, informó Endpoints citando la inspección de la MMA.

Las tres principales deficiencias se refieren a las actividades de fabricación según las buenas prácticas de manufactura, en particular los procesos asépticos, la gestión de la calidad y la integridad de los datos.

Beximco alegó que utilizaba medios alternativos para controlar los datos medioambientales de las instalaciones. Los resultados de la inspección no son pertinentes para las demás unidades de fabricación de la empresa, afirmó.

Beximco explicó que las ventas totales de productos de la unidad de fabricación oftálmica constituían menos del uno por ciento de sus ventas.

**Metamizol. La ADAF denuncia a Sanidad por los daños causados por un conocido medicamento**

*La Región*, 27 de septiembre de 2023

<https://www.laregion.es/articulo/sociedad/adaf-denuncia-sanidad-danos-causados-conocido-medicamento/202309222259321245562.html>

La ADAF ha denunciado a Sanidad debido a la falta de información acerca del supuesto estudio comenzado hace un año en el que se investigarían los efectos adversos del Nolotil

Nueva alerta sanitaria en España, y esta viene de largo porque ya en 2022 tanto la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), dependiente del Ministerio de Sanidad, como el propio ministerio fueron denunciados por la Asociación de Afectados por Fármacos.

Hace ya más de un año la AEMPS indicó oficialmente al Defensor del Pueblo español que tiene en marcha un estudio epidemiológico sobre este asunto. Sin embargo, a día de hoy, no hay noticia de este estudio.

La Asociación de Afectados por Fármacos (ADAF), que cuenta con más de 350 afectados por Nolotil (metamizol), ha denunciado al Ministerio de Sanidad y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) por su inactividad ante los daños que está causando ese popular fármaco

utilizado como tratamiento del dolor producido por operatorios, traumas o tumores.

El medicamento está asociado a trastornos sanguíneos potencialmente mortales como la agranulocitosis (caída repentina del sistema inmune por falta de granulocitos que puede provocar la muerte). Por ello, está prohibida la comercialización de metamizol en numerosos países, como Japón, Australia, Reino Unido, Francia o Estados Unidos.

Sin embargo, sigue autorizado en España pese a que las autoridades sanitarias conocen sus riesgos, y no hacen nada por prevenirlos. Es más, metamizol es el medicamento más vendido en España.

Según explica Cristina García del Campo, presidenta de ADAF, “no tenemos constancia de estudio de casos notificados ¡desde el año 2018! Además, el medicamento, la AEMPS lo sabe, se está prescribiendo como fármaco de primera línea, sin analizar historias clínicas y sin realizar seguimiento, y sin probar otros fármacos similares, como dicen que hay que hacer la ficha técnica y el prospecto”.

Hace ya más de un año la AEMPS indicó oficialmente al Defensor del Pueblo español que tiene en marcha un estudio epidemiológico sobre este asunto. Sin embargo, a día de hoy, no hay noticia de este estudio. Se está minimizando la gravedad e incidencia de este riesgo.

La AEMPS es conocedora de este asunto desde hace mucho tiempo y por eso el Bufete Almodóvar & Jara, que asiste a ADAF, ha denunciado a Sanidad por lesión de derechos fundamentales.

“Hemos consultado a numerosas instituciones de control y supervisión de medicamentos (USA, UK, Australia, etc.) y todos coinciden en sus respuestas: este medicamento tiene un perfil beneficio/riesgo muy desfavorable. En estos países el perfil de riesgo es el más alto en la escala del 1 al 10, siendo el 10 la mayor puntuación de riesgo para este medicamento”, indica García del Campo.

Ni la Ficha Técnica, ni el prospecto están actualizados. Son documentos sesgados y además contemplan información diferente; alertan sobre el riesgo y mayor susceptibilidad. La

AEMPS nunca ha reconocido que la incidencia del riesgo de agranulocitosis sea mayor en esas poblaciones.

Los productores y autorizados de comercialización tampoco instan al cambio, contraviniendo así sus funciones de farmacovigilancia e información. Además, ni la AEMPS, ni los laboratorios, ni las sociedades médicas y farmacéuticas, promueven estudios al respecto porque, parece ser, que no interesa a nadie.

“Creemos que no hace falta recordar (es un tema bien conocido por todos los profesionales médicos) que el metamizol se sigue dispensando sin receta médica, se prescribe para indicaciones no aceptadas, por tiempo y dosis superiores a las recomendadas, sin tener en cuenta la mayor susceptibilidad de algunas personas de padecer agranulocitosis y sin hacer ningún control analítico ni clínico en los tratamientos prolongados”, resaltan.

#### **Por todo ello, la Asociación de Afectados por Fármacos pide:**

- **Prohibir el fármaco** como precaución en ciudadanos de países donde se ha prohibido: Australia en 1965, Noruega, Estados Unidos en 1977, Dinamarca en 1979, Arabia Saudita en 1980, Malasia en 1987 y Pakistán en 1988. Reino Unido. Australia con nivel máximo de riesgo (10), etc.
- **Impulsar un metaanálisis** teniendo en cuenta factores de riesgo y medir probabilidades de agranulocitosis como efecto secundario constatado del metamizol.
- **Información a los titulares de comercialización** sobre sus planes de farmacovigilancia en relación a las notificaciones que hayan recibido de sospechas de reacciones adversas graves.
- A la AEMPS **un estudio individualizado** de nexo causal de farmacovigilancia por los casos notificados por la presidenta de ADAF.
- **La modificación de la ficha técnica y prospecto.** Actualización de la información, cautela o advertencia de peligro para la población británica, irlandesa y de procedencia anglosajona (USA, UK, Australia) y, en general, para personas de países donde no está permitida la comercialización del fármaco.

#### **Mobocertinib. Actualización de Takeda** (*Takeda Provides Update on EXKIVITY® [mobocertinib]*)

*Takeda*, 2 de octubre de 2023

<https://www.takeda.com/newsroom/newsreleases/2023/Takeda-Provides-Update-on-EXKIVITY-mobocertinib/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26(4)*

#### **Tags: Exkivity, cáncer de pulmón no microcítico, receptor del factor de crecimiento epidérmico, EGFR, EXCLAIM-3**

Takeda ha anunciado hoy que, tras las conversaciones mantenidas con la FDA, retirará voluntariamente el tratamiento con EXKIVITY® (mobocertinib) para los pacientes estadounidenses adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico, con mutación positiva en la inserción del exón 20 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (inserción+) cuya enfermedad

haya progresado durante o después de la quimioterapia basada en platino. Takeda tiene la intención de iniciar su retirada voluntaria a nivel global, en los países en los que EXKIVITY está aprobado y comercializado, y está trabajando con las autoridades reguladoras de otros países en los que actualmente está disponible para determinar los pasos a seguir.

Esta decisión se basó en el resultado del ensayo confirmatorio de fase 3 EXCLAIM-2, que no alcanzó su criterio de valoración principal y, por tanto, no cumplió los requisitos de datos

confirmatorios que se establecieron cuando la FDA le concedió la aprobación acelerada y cuando se otorgaron las aprobaciones condicionales de comercialización en otros países.

El ensayo EXCLAIM-2 fue un estudio de fase 3, multicéntrico y abierto, diseñado para investigar la seguridad y eficacia de EXKIVITY como monoterapia de primera línea, frente a la quimioterapia basada en platino, en el tratamiento de pacientes con CPNM portadores de mutaciones de inserción en el exón 20 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), localmente avanzado o metastásico. En el ensayo EXCLAIM-2 no se observaron nuevas señales de seguridad. Los datos completos del ensayo se presentarán en una próxima reunión médica o se publicarán en una revista revisada por pares.

"Nuestro firme compromiso de buscar soluciones para las personas con grandes necesidades no cubiertas nos ha llevado a desarrollar y lanzar EXKIVITY como el primer tratamiento oral diseñado para pacientes con CPNM metastásico con inserción de exón 20 del EGFR", declaró el Dr. Awny Farajallah, Director de Asuntos Médicos Globales de Oncología de Takeda. "Hemos tenido la suerte de ser testigos del impacto que EXKIVITY ha

tenido en esta población anteriormente desatendida y nos anima ver los avances realizados desde su aprobación para introducir nuevas terapias para estos pacientes. Esperamos que los resultados del estudio EXCLAIM-2 sirvan de base para la investigación y el desarrollo de futuros tratamientos para esta enfermedad."

Takeda se compromete a garantizar que los pacientes que reciben EXKIVITY puedan seguir accediendo, según proceda y en consulta con su proveedor de servicios médicos. Estamos evaluando activamente los mecanismos de acceso con las autoridades reguladoras. Los pacientes actualmente en tratamiento con EXKIVITY deben consultar a su profesional de salud. Para preguntas relacionadas con el acceso continuo, póngase en contacto con nosotros en [globaloncologymedinfo@takeda.com](mailto:globaloncologymedinfo@takeda.com).

Takeda continuará evaluando el impacto de la retirada y actualizará sus provisiones consolidadas para todo el año fiscal que finaliza el 31 de marzo de 2024 (Año Fiscal 2023), según sea apropiado y necesario.

### **Todorganic INC Retira del mercado producto de nuez de la india Seeds debido a posible riesgo para la salud**

*Todorganic*, 30 de agosto de 2023

<https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts/todorganic-inc-retira-del-mercado-producto-de-nuez-de-la-india-seeds-debido-posible-riesgo-para-la>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26(4)*

**Tags:**Nuez de India, adelfa amarilla, contaminación, productos de venta libre

TODORGANIC INC Middleburg FL está retirando del mercado sus semillas Nuez de la India porque un análisis de la FDA ha determinado que las semillas parecen ser *Thevetia peruviana* o adelfa amarilla. Se sabe que todas las partes de la planta de adelfa amarilla contienen glucósidos cardíacos que son altamente tóxicos para humanos y animales. La ingestión de adelfa amarilla puede causar efectos adversos para la salud neurológicos, gastrointestinales y cardiovasculares que pueden ser graves o incluso fatales. Los síntomas pueden incluir náuseas, vómitos, mareos, diarrea, dolor abdominal, cambios cardíacos, arritmia y más.

El producto se distribuyó online a través de las plataformas Amazon, eBay y Walmart. El producto viene en una bolsa de aluminio blanca con marca verde de 2 onzas. 12 semillas en una bolsa.

Ninguna enfermedad se ha reportado hasta ahora.

El retiro del mercado fue el resultado de un muestreo realizado por la FDA.

Se insta a los consumidores que compraron semillas de Nuez de la India de TODORGANIC INC a devolverlas al lugar de compra para obtener un reembolso completo. Los consumidores que tengan preguntas pueden comunicarse con la empresa al 1-904-397-9339 Carlos Pérez. De lunes a viernes de 9:00 am a 4:00 pm hora del este.

**Nota de Salud y Fármacos.** Para ver fotos de los productos y el anuncio de la FDA puede ir a este enlace <https://www.fda.gov/food/alerts-advisories-safety-information/la-fda-advierte-los-consumidores-sobre-la-intoxicacion-con-adelfa-amarilla-que-supuestamente-es-nuez>

### **Un suplemento para adelgazar contiene una sustancia tóxica, dice el CDC: un niño pequeño acaba en urgencias tras consumirlo** (*Weight Loss Supplement Found to Contain Toxic Substance, CDC Says — A toddler landed in the emergency department after consuming the product*)

Jennifer Henderson

*MedPage Today*, 14 de septiembre de 2023

<https://www.medpagetoday.com/publichealthpolicy/publichealth/106342>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26(4)*

**Tags:** raíz de tecojote, Eva Nutrition, bradicardia, lavetina B, adelfa amarilla

Después de que un niño pequeño de Nueva Jersey experimentara una complicación cardíaca grave, se descubrió que se debía al consumo de un suplemento para la pérdida de peso que había

comprado su madre. Las pruebas revelaron que el producto, que supuestamente contenía raíz de tejocote, en realidad contenía la adelfa amarilla que puede ser muy tóxica, informaron investigadores de los CDC.

En septiembre de 2022, un médico de urgencias se puso en contacto con el Sistema de Información y Educación Toxicológica de Nueva Jersey (NJPIES, por sus siglas en inglés) en relación con un niño de 23 meses que había consumido Raíz de Tejocote Mexicana de Eva Nutrition, que se comercializa como suplemento para adelgazar, y había desarrollado náuseas y vómitos, informaron el doctor Noah Berland, del NJPIES y la Facultad de Medicina Rutgers de Nueva Jersey, en Newark, y sus colegas.

El niño experimentó bradicardia, comparado con la frecuencia cardíaca propia de su edad (frecuencia cardíaca de 90 lpm frente a un rango normal de 98-135 lpm) y estaba hipotenso (presión arterial de 71/60 mm Hg), señalaron en el *Morbidity and Mortality Weekly Report* [1].

Los resultados del ECG mostraron bradicardia sinusal, frecuentes complejos ventriculares prematuros y segmentos ST abombados compatibles con la toxicidad de la cardenolida. Un análisis de digoxina en suero mostró un nivel de 0,5 ng/l, "que el NJPIES interpretó como atribuible a una reactividad cruzada con un glucósido cardíaco sin digoxina", escribieron Berland y su equipo.

A pesar de la normativa de la FDA, "con frecuente encontrar suplementos dietéticos mal etiquetados que contienen sustancias potencialmente peligrosas", señalaron, y añadieron que la adelfa amarilla contiene el cardenólido tevetina B, "que tiene los mismos efectos clínicos que otros cardenólidos, como la digoxina, y puede ser muy tóxica".

"Para los funcionarios de salud pública, esto es preocupante porque estos suplementos contienen una sustancia muy tóxica y están fácilmente disponibles, pues los distribuyen múltiples minoristas", escribieron.

El niño recibió tratamiento con 40 mg de fragmentos de anticuerpos específicos contra la digoxina (FAB; un antídoto contra la sobredosis de digoxina), y los resultados del ECG y la presión arterial se normalizaron. Una repetición del ECG 12 horas después volvió a mostrar indicios de toxicidad por cardenolida, por lo que el paciente recibió una segunda dosis de FAB, y los resultados del ECG volvieron a la normalidad.

En diciembre, NJPIES compró en Internet 10 productos etiquetados como raíz de tejocote y comercializados como suplementos para adelgazar, y los envió a un laboratorio de Oregón especializado en el análisis de los componentes químicos de los suplementos dietéticos. El laboratorio utilizó análisis de cromatografía líquida de ultra alta presión-espectrometría de

masas de tiempo de vuelo preciso para comparar los suplementos comprados con la raíz de tejocote obtenida y autenticada por un etnobotánico.

Nueve de los diez productos contenían adelfa amarilla, sin indicios de raíz de tejocote.

Justo la semana pasada, la FDA amplió una advertencia a los consumidores sobre la presencia de adelfa amarilla tóxica en lo que supuestamente debe ser Nuez de la India que está presente en ciertos productos botánicos para adelgazar [2].

"Los clínicos deben ser conscientes de que las personas con signos y síntomas de exposición a glucósidos cardíacos podrían haber estado expuestas a productos etiquetados como tejocote, Nuez de la India u otros suplementos comercializados para perder peso y podrían beneficiarse de un tratamiento con un enfoque similar al utilizado en casos de exposición a glucósidos cardíacos sin digoxina", escribieron Berland y sus colegas. "Las personas expuestas a la adelfa amarilla con evidencia de toxicidad podrían dar un resultado positivo a la digoxina sérica en los ensayos inmunológicos, debido a la reactividad cruzada, y podrían responder a FAB, como lo hizo el paciente en este informe".

"Sin embargo, para revertir la toxicidad de la adelfa amarilla podrían ser necesarias dosis más altas de FAB que las utilizadas habitualmente en casos de toxicidad por digoxina", añadieron.

Los ensayos de digoxina en suero no son fiables para la detección de lavetina B y otros glucósidos cardíacos distintos a la digoxina, explicaron, señalando que "los niveles de digoxina notificados en laboratorio no reflejan con exactitud los niveles séricos de otros glucósidos cardíacos."

"Los futuros esfuerzos de prevención deben incluir la notificación de productos como éstos a la FDA y alertar a los minoristas de que podrían estar vendiendo estos productos peligrosos sin saberlo", concluyeron Berland y su equipo. "Los clínicos tendrán que preguntar a las personas que les consultan y presentan evidencia de toxicidad por glucósidos cardíacos sobre el uso de suplementos para perder peso y considerar el tratamiento con FAB".

#### Referencias

1. Berland N, Kababick J, Santos C, Calello DP. Notes from the Field: Online Weight Loss Supplements Labeled as Tejocote (*Crataegus mexicana*) Root, Substituted with Yellow Oleander (*Cascabela thevetia*) — United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2023;72:1016–1017. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7237a3>
2. FDA. The FDA Expands Warning to Consumers About Toxic Yellow Oleander Purported to be Nuez de la India in Certain Botanical Weight Loss Products <https://www.fda.gov/food/alerts-advisories-safety-information/fda-expands-warning-consumers-about-toxic-yellow-oleander-purported-be-nuez-de-la-india-certain>

**Actualización: Medicamentos orales de venta con receta retirados del mercado por contaminación con nitrosaminas***(Update: Oral Prescription Drugs Recalled Due to Nitrosamine Contamination)**Worst Pills, Best Pills. Agosto de 2023*Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26(4)***Tags:** quinapril, hidroclorotiazida, metformina de liberación prolongada, dabigatrán, orfenadrina de liberación prolongada, Vareniclina, Chantix, sitagliptina

Los compuestos orgánicos conocidos como nitrosaminas se encuentran en cantidades muy bajas en el agua y los alimentos como la carne (especialmente las carnes curadas y a la parrilla), los productos lácteos y las verduras [1]. Los estudios en animales han demostrado que estos productos pueden provocar mutaciones genéticas [2]. Por ello, la Organización Mundial de la Salud ha clasificado a muchas de estas sustancias como "probablemente cancerígenas para el ser humano" si una persona se expone a niveles elevados de las mismas durante un período prolongado [3].

Desde 2018, se han descubierto distintas nitrosaminas en determinados medicamentos orales de venta con receta. Esta contaminación se puede producir durante la fabricación, el envasado o el almacenamiento de estos medicamentos, o como parte de su descomposición natural [4].

La FDA recomienda que los fabricantes de medicamentos midan los niveles de nitrosaminas en sus fármacos y, en caso de detectarlos, tomen medidas para reducir o eliminar estos contaminantes [5]. Sin embargo, la FDA sigue permitiendo la comercialización de fármacos contaminados con nitrosaminas si su contenido de diversas nitrosaminas no supera determinados niveles aceptables de ingesta (que oscilan entre 27 y 96 nanogramos por dosis diaria, según el tipo específico de estos compuestos) [6]. Estos niveles se aproximan a un mayor riesgo de cáncer: un caso adicional por cada 100.000 individuos, según una evaluación conservadora de la exposición diaria a una nitrosamina determinada durante 70 años. Por lo tanto, la FDA ha permitido que algunos fabricantes de medicamentos declaren que no existe ningún peligro inmediato o a corto plazo por el uso de medicamentos contaminados con nitrosaminas.

La siguiente sección señala los medicamentos de venta con receta y administración oral que en junio de 2023 se habían retirado del mercado nacional de EE UU—dado que contienen nitrosaminas por encima de los límites aceptables de ingesta diaria— y qué hacer si está tomando alguno de ellos [7]. Los respectivos fabricantes de medicamentos en consulta con la FDA iniciaron voluntariamente todos estos retiros. Este artículo actualiza el que publicamos sobre este tema, en el número de marzo de 2022 de la revista *Worst Pills, Best Pills News* [8].

**Medicamentos contaminados con nitrosamina que en junio de 2023 se habían retirado del mercado**

**Ciertas versiones genéricas de metformina (un medicamento para la diabetes) de liberación prolongada.** Desde 2020, se han retirado del mercado varias versiones genéricas de metformina de liberación prolongada, debido a la contaminación por nitrosaminas [9]. En la actualidad, Nostrum Laboratories LLC está retirando del mercado sus comprimidos de 500 y 750 miligramos (mg) de este medicamento [10]. Además, Viona

Pharmaceuticals Inc. está retirando sus comprimidos de 750 mg de esta formulación [11].

Es importante señalar que las formulaciones genéricas de metformina de liberación prolongada de otras empresas no se están retirando del mercado por contaminación con nitrosaminas. De igual manera, las versiones de marca de metformina de liberación prolongada —Fortamet y Glumetza—, así como los medicamentos combinados que contienen metformina y formas de metformina de liberación inmediata (el tipo de metformina más recetado), no han sido retirados del mercado por la contaminación por nitrosaminas.

**Un medicamento para la hipertensión y sus productos**

**combinados.** Desde principios de 2022, Pfizer Inc. ha retirado voluntariamente ciertos lotes de sus comprimidos de quinapril (Accupril) [12] de marca, así como sus comprimidos Accuretic, que son una combinación de quinapril con el diurético (píldora de agua) hidroclorotiazida [13].

A finales de 2022, Lupin Pharmaceuticals Inc. también empezó a retirar ciertos lotes de sus comprimidos genéricos de quinapril [14]. Del mismo modo, Aurobindo Pharma ha estado retirando lotes de sus comprimidos genéricos combinados de quinapril e hidroclorotiazida [15]. Cabe destacar que no se están retirando las formulaciones genéricas de quinapril y sus productos combinados.

**Anticoagulante oral.** En marzo de 2023, Ascend Laboratories LLC había retirado del mercado sus cápsulas genéricas de dabigatrán —un medicamento que se utiliza para reducir el riesgo de derrame cerebral y coágulos sanguíneos— debido a la contaminación por nitrosaminas [16]. Cabe destacar que las formulaciones de marca (Pradaxa) y genéricas de este medicamento de otras empresas no se están retirando del mercado.

**Relajante muscular.** Desde marzo de 2022, Sandoz Inc. ha estado retirando ciertos lotes de comprimidos genéricos de orfenadrina de liberación prolongada, a causa de la contaminación por nitrosaminas [17]. La empresa recomienda que los pacientes dejen de tomar los comprimidos retirados inmediatamente. Este medicamento solo está disponible en formulaciones genéricas. Por el momento, no se han retirado formulaciones de otras empresas. El grupo de investigación en salud de Public Citizen's ha designado a este medicamento como "No Usar".

**Fármaco para dejar de fumar.** En julio de 2021, Pfizer Inc. comenzó a retirar ciertos lotes de sus comprimidos de vareniclina de marca (Chantix) por estar contaminados con nitrosaminas [18].

En septiembre de 2021, la empresa retiró todos los comprimidos de Chantix del mercado estadounidense [19]. Pfizer seguirá retirando este medicamento al menos hasta finales de 2023. Cabe

destacar que los productos genéricos de vareniclina no se están retirando.

### Medicamentos para la diabetes que no han sido retirados

En agosto de 2022, la FDA anunció que ciertas muestras de sitagliptina (Januvia), un medicamento oral que se utiliza para tratar la diabetes tipo 2, estaban contaminadas por nitrosaminas [20]. Hasta ahora, la agencia ha permitido que, temporalmente, las formulaciones de este medicamento, que contienen un cierto nivel de nitrosamina se sigan distribuyendo. Es importante destacar que hemos designado a la sitagliptina —y otros medicamentos miméticos de la gliptina y la incretina— como "No usar" [21]. Antes de interrumpir la sitagliptina, recomendamos a los pacientes que hablen con sus médicos sobre un medicamento alternativo más seguro.

### Qué hacer

Si está tomando alguno de los medicamentos orales mencionados en este artículo, no hay razón para alarmarse. Los lotes retirados de orfenadrina son los únicos fármacos que se deberían suspender inmediatamente. Las personas que toman otros medicamentos —sobre todo los utilizados para tratar la hipertensión o la diabetes, o para prevenir los accidentes cerebrovasculares o los coágulos sanguíneos— deben seguir tomándolos hasta que consulten con su médico y tengan posibilidad de usar un tratamiento alternativo [22]. Los riesgos de un tratamiento inadecuado debido a la interrupción de estos fármacos superan con creces los riesgos de una exposición a corto plazo a las impurezas de las nitrosaminas.

Para saber si los lotes específicos de medicamentos que está tomando han sido retirados del mercado por contaminación por nitrosaminas, o por cualquier otro motivo, puede buscar en la página web de productos retirados del mercado de la FDA ([www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts](http://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts)) con el nombre del medicamento.

También puede llamar a su farmacéutico o a la División de Información sobre Medicamentos de la FDA al 855-543-DRUG, o enviar un correo electrónico a [druginfo@fda.hhs.gov](mailto:druginfo@fda.hhs.gov). Si se pone en contacto con la FDA, necesitará la siguiente información: principio(s) activo(s), código nacional del medicamento y número de lote, y nombre del fabricante. Esta información se suele encontrar en el envase del medicamento.

Si su medicamento fue retirado del mercado, es posible que su farmacéutico pueda proporcionarle el mismo medicamento de un lote que no haya sido retirado, si fuera necesario. Además, los pacientes que tomen medicamentos retirados se pueden poner en contacto con la empresa farmacéutica para solicitar un posible reembolso.

Notifique los efectos adversos, o problemas de calidad experimentados con el uso de cualquier medicamento de venta con receta, al programa de notificación de acontecimientos adversos MedWatch de la FDA, visitando <http://www.fda.gov/MedWatch> o llamando al 800-FDA-1088.

### Referencias

1. Food and Drug Administration. Information about nitrosamine impurities in medications. November 18, 2021. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/information-about-nitrosamine-impurities-medications#updates>. Accessed June 14, 2023.

2. Food and Drug Administration. Control of nitrosamine impurities in human drugs. Guidance for industry. Revision 1. February 2021. <https://www.fda.gov/media/141720/download>. Accessed June 14, 2023.
3. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer monographs on the identification of carcinogenic hazards to human. <https://monographs.iarc.who.int/list-of-classifications>. Accessed June 14, 2023.
4. Food and Drug Administration. Information about nitrosamine impurities in medications. November 18, 2021. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/information-about-nitrosamine-impurities-medications#updates>. Accessed June 22, 2023.
5. Food and Drug Administration. Control of nitrosamine impurities in human drugs. Guidance for industry. Revision 1. February 2021. <https://www.fda.gov/media/141720/download>. Accessed June 14, 2023.
6. *Ibid.*
7. Food and Drug Administration. Recalls, market withdrawals, & safety alerts. <https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts>. Accessed June 14, 2023.
8. Certain commonly used oral drugs tainted with cancer-causing nitrosamine impurities. *Worst Pills, Best Pills News*. March 2022. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1452>. Accessed June 14, 2023.
9. Food and Drug Administration. FDA updates and press announcements on NDMA in metformin. January 6, 2021. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-and-press-announcements-ndma-metformin>. Accessed June 14, 2023.
10. Food and Drug Administration. Nostrum Laboratories, Inc. expands voluntary nationwide recall of metformin HCl extended release tablets, USP 750 mg, due to n-nitrosodimethylamine (NDMA) content above the acceptable daily intake (ADI) Limit. January 25, 2021. <https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts/nostrum-laboratories-inc-expands-voluntary-nationwide-recall-metformin-hcl-extended-release-tablets-0>. Accessed June 14, 2023.
11. Food and Drug Administration. Viona Pharmaceuticals Inc., issues voluntary nationwide recall of metformin HCl extended-release tablets, USP 750 mg, due to the detection of n-nitrosodimethylamine (NDMA) impurity. June 11, 2021. <https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts/viona-pharmaceuticals-inc-issues-voluntary-nationwide-recall-metformin-hcl-extended-release-tablets>. Accessed June 13, 2023.
12. Food and Drug Administration. Pfizer Voluntary nationwide recall of lots of ACCUPRIL (quinapril HCl) due to n-nitroso-quinapril content. <https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts/pfizer-voluntary-nationwide-recall-lots-accupril-quinapril-hcl-due-n-nitroso-quinapril-content>. April 22, 2022. Accessed June 14, 2023.
13. Food and Drug Administration. Sandoz, Inc. Pfizer voluntary nationwide recall of lots of Accuretic (quinapril HCl/hydrochlorothiazide), quinapril and hydrochlorothiazide tablets, and quinapril HCl/hydrochlorothiazide tablets due to n-nitroso-quinapril content. March 22, 2022. <https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts/pfizer-voluntary-nationwide-recall-lots-accuretic-quinapril-hclhydrochlorothiazide-quinapril-and>. Accessed June 14, 2023.
14. Food and Drug Administration. Lupin Pharmaceuticals, Inc. issues voluntary nationwide recall of four lots of quinapril tablets due to potential presence of n-nitroso-quinapril impurity. December 21, 2022. <https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts/lupin-pharmaceuticals-inc-issues-voluntary-nationwide-recall-four-lots-quinapril-tablets-due>. Accessed June 14, 2023.

15. Food and Drug Administration. Aurobindo Pharma USA, Inc. Initiates voluntary nationwide recall of two (2) lots of quinapril and hydrochlorothiazide tablets USP 20mg/12.5mg, due to the detection of n-nitroso quinapril impurity. October 24, 2022. <https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts/aurobindo-pharma-usa-inc-initiates-voluntary-nationwide-recall-two-2-lots-quinapril-and>. Accessed June 14, 2023.
16. Food and Drug Administration. Ascend Laboratories LLC. issues voluntary nationwide recall of dabigatran etexilate capsules, USP 75 mg and 150 mg, due to the detection of n-nitroso-dabigatran (NDAB) Impurity. March 22, 2023. <https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts/ascend-laboratories-llc-issues-voluntary-nationwide-recall-dabigatran-etexilate-capsules-usp-75-mg>. Accessed June 14, 2023.
17. Food and Drug Administration. Sandoz, Inc. issues nationwide recall of 13 lots of orphenadrine citrate 100 mg extended release tablets due to presence of a nitrosamine impurity. March 21, 2022. <https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts/sandoz-inc-issues-nationwide-recall-13-lots-orphenadrine-citrate-100-mg-extended-release-tablets-due>. Accessed June 14, 2023.
18. Food and Drug Administration. Pfizer issues a voluntary nationwide recall for twelve lots of CHANTIX (varenicline) tablets due to n-nitroso varenicline content. July 19, 2021. <https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts/pfizer-issues-voluntary-nationwide-recall-twelve-lots-chantix-varenicline-tablets-due-n-nitroso>. Accessed June 14, 2023.
19. Food and Drug Administration. Pfizer expands voluntary nationwide recall to include all lots of CHANTIX (varenicline) tablets due to n-nitroso varenicline content. September 16, 2021. <https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts/pfizer-expands-voluntary-nationwide-recall-include-all-lots-chantix-varenicline-tablets-due-n>. Accessed June 14, 2023.
20. Food and Drug Administration. FDA works to avoid shortage of sitagliptin following detection of nitrosamine impurity. August 9, 2022. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-works-avoid-shortage-sitagliptin-following-detection-nitrosamine-impurity>. Accessed June 14, 2023.
21. “Do Not Use” type 2 diabetes gliptin drugs also raise risk of gallbladder inflammation. *Worst Pills, Best Pills News*. March 2023. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1521>. Accessed June 13, 2023.
22. Food and Drug Administration. What to know and do about possible nitrosamines in your medication. June 2, 2020. <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/what-know-and-do-about-possible-nitrosamines-your-medication>. Accessed June 13, 2023.

## Solicitudes y Cambios al Etiquetado/Ficha Técnica

### Llevando a nuestros hijos al suicidio con escitalopram y otras píldoras felices

Peter C. Gøtzsche,

*Loco en América*, 3 de agosto de 2023

<https://www.madinamerica.com/2023/08/driving-children-suicide-happy-pills/> (de libre acceso en español)

En [mayo de 2023](#), se actualizó el prospecto de la FDA para Lexapro (escitalopram). El fármaco se puede utilizar para la depresión en niños a partir de los 12 años, pero para el trastorno de ansiedad generalizada (TAG), el grupo de edad se redujo a sólo 7 años.

Del prospecto se desprende que [sólo un ensayo](#), realizado por Strawn et al., proporcionó la base para la reducción a 7 años. Este ensayo fue publicado en *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. Otra revista publicó el [ensayo fraudulento controlado con placebo](#) de paroxetina en niños con depresión (estudio GSK 329 de Martin Keller et al.). El editor se ha negado a corregir los graves errores del artículo. ¡Hubo el doble de casos de comportamientos suicidas y autolesivos con paroxetina que los reportados en la revista!

Keller et al. concluyó que "la paroxetina generalmente es bien tolerada y eficaz para la depresión mayor en adolescentes". No fue ninguna de las dos cosas. [La restauración](#) de este ensayo encontró que "La eficacia de la paroxetina y la imipramina no fue estadística o clínicamente significativamente diferente del placebo para cualquier resultado de eficacia primario o secundario preespecificado" y 11 pacientes versus uno experimentaron eventos suicidas y autolesivos definidos (P = 0,005, Prueba exacta de Fisher, cálculo mío).

Puede seguir leyendo el artículo en el enlace que aparece en el encabezado

**Nota de Salud y Fármacos:** Loco en América publicó el 24 de julio un artículo de Peter Simons sobre este mismo tema Lexapro

para niños: un medicamento sin beneficios significativos y con mayor riesgo de suicidio obtiene la aprobación de la FDA. Que está disponible en este enlace <https://www.madinamerica.com/2023/07/lexapro-for-children-drug-with-no-meaningful-benefit-and-increased-suicidality-gets-fda-approval/> Las tasas de respuesta y remisión fueron las mismas en los grupos de fármaco versus placebo, y Lexapro aumentó seis veces las tendencias suicidas. La base para la aprobación fue un ensayo clínico realizado por empleados de AbbVie, con un artículo escrito por la firma de redacción fantasma de AbbVie.

Peter Gøtzsche y otros psiquiatras han solicitado la retractación del estudio con paroxetina y de dos estudios con fluoxetina. Estos estudios son los siguientes:

Emslie GJ, Rush AJ, Weinberg WA, Kowatch RA, Hughes CW, Carmody T, Rintelmann J. A doubleblind, randomized, placebo-controlled trial of fluoxetine in children and adolescents with depression. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:1031-7

Emslie GJ, Heiligenstein JH, Wagner KD, Hoog SL, Ernest DE, Brown E, Nilsson M, Jacobson JG. Fluoxetine for acute treatment of depression in children and adolescents: a placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:1205-15.

Keller MB, Ryan ND, Strober M, Klein RG, Kutcher SP, Birmaher B, Hagino OR, Koplewicz H, Carlson GA, Clarke GN, Emslie GJ, Feinberg D, Geller B, Kusumakar V, Papatheodorou G, Sack WH, Sweeney M, Wagner KD, Weller EB, Winters NC,

Oakes R, McCafferty JP. Efficacy of paroxetine in the treatment of adolescent major depression: a randomized, controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:762-72.

### Niraparib para tratar el cáncer de ovario: se restringen las indicaciones en EE UU, una medida que también se necesita en la UE

*Rev Prescrire* 2023; 32 (250): 184

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26(4)*

**Tags: BRCA, Zejula, PARP**

- En EE UU, se han restringido las indicaciones del *niraparib* para las mujeres con cáncer de ovario que ya han recibido dos líneas de quimioterapia, para aplicarlo únicamente a las pacientes que tengan una mutación en el gen BRCA. Esta restricción se basa en datos que muestran un aumento en la mortalidad cuando esta mutación no está presente. Hasta el 1 de marzo de 2023, la EMA no había tomado medidas similares (a). No obstante, para cuidar a las pacientes afectadas, ahora se deberían tomar en cuenta estos datos, sin esperar a que haya un posible cambio en la autorización europea.

El *niraparib* (Zejula) es un citotóxico de administración oral que inhibe las enzimas de la poli (ADP ribosa) polimerasa (PARP). En la EU, está autorizado como tratamiento de mantenimiento para las pacientes con cáncer de ovario que han recibido al menos dos líneas de quimioterapia basada en platino (b) [1].

En EE UU, el *niraparib* también se había autorizado para tratar este problema. Sin embargo, a finales de 2022, por la solicitud de la FDA, se restringieron sus indicaciones a las pacientes con cáncer de ovario que tienen una mutación deletérea —o que se sospecha que es deletérea— hereditaria en el gen BRCA. Este cambio fue provocado por los datos a largo plazo de un ensayo clínico aleatorizado, de doble ciego y controlado con placebo que incluyó a 553 pacientes (ensayo clínico NOVA). En 2018, basándose en los resultados de este estudio después de una mediana de seguimiento de 17 meses, el *niraparib* no mostró ningún efecto sobre la supervivencia. Sin embargo, según los resultados que se publicaron en 2022, la mediana de la supervivencia global en las mujeres sin una mutación hereditaria en el gen BRCA fue más baja en el grupo *niraparib*: 31 meses frente a 35 meses con el placebo. A pesar de que la diferencia no es estadísticamente significativa, estos datos justifican que se restrinja la indicación. En las mujeres con una mutación hereditaria en el gen BRCA, la mediana de la supervivencia global fue de 41 meses con el *niraparib*, frente a 38 meses con el

placebo (no es una diferencia estadísticamente significativa) [2-4].

A comienzos de 2023, la empresa informó a *Prescrire* que “no se ha restringido su indicación en Europa”. El resumen de las características del producto europeo (RCP) de Zejula se modificó para incluir los resultados finales del ensayo clínico NOVA, pero sin restricciones a su indicación [5,6].

Incluso en 2018, *Prescrire* consideró que, para el tratamiento de mantenimiento de las mujeres con cáncer de ovario sin una mutación en el gen BRCA que ya habían recibido dos líneas de quimioterapia, el balance riesgo-beneficio del *niraparib* parecía desfavorable. El único beneficio demostrado fue un aumento de 4 meses en la mediana del tiempo transcurrido antes de necesitar otro citotóxico, mientras se exponía a las pacientes en remisión a muchos efectos adversos, a veces graves, desde el inicio.

La FDA ha tomado una decisión para proteger a estas pacientes. ¿Cuánto habrá que esperar para que la EMA haga lo mismo, y para que la empresa se comporte coherentemente?

#### Notas

- a- El 6 de junio de 2023, la situación seguía siendo la misma.
- b- En la UE y en EE UU, el *niraparib* también está autorizado en monoterapia para las mujeres con cáncer de ovario, como tratamiento de mantenimiento después de la primera línea de quimioterapia (refs. 1,3).

#### Referencias

1. European Commission “SmPC-Zejula” 18 July 2022.
2. GlaxoSmithKline “GSK restricts the use of PARP inhibitor in ovarian cancer at the FDA’s Request” + “GSK provides an update on Zejula (niraparib) US prescribing information” 11 November 2022: 5 pages.
3. FDA “Full prescribing information-Zejula” December 2022.
4. “A maintenance study with niraparib versus placebo in patients with platinum sensitive ovarian cancer”. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) accessed 25 Jan uary 2023: 23 pages.
5. GlaxoSmithKline “Email to Prescrire” 22 December 2022.
6. EMA “SmPC-Zejula” 13 February 2023.

### Semaglutida. La FDA añade dos advertencias de seguridad a la etiqueta de Ozempic

(FDA Gives Ozempic Two Drug Safety-Related Label Changes)

Mitchel L. Zoler, PhD

*Medscape*, 28 de septiembre de 2023

<https://www.medscape.com/viewarticle/996912>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26(4)*

**Tags: adelgazane, Novo Nordisk, GPL-1, agonista del receptor del péptido-1 similar al glucagón, estimula liberación de insulina, tratamiento diabetes, sulfonilurea**

A finales de septiembre, la FDA añadió al etiquetado del popular adelgazante, la semaglutida (aprobado como Wegovy para la pérdida de peso y Ozempic para la diabetes de tipo 2; Novo

Nordisk) un par de advertencias de seguridad para la formulación en Ozempic,

La FDA añadió una advertencia a la sección de interacciones con otros medicamentos de la etiqueta de Ozempic que reitera una advertencia ya existente en otras secciones de la etiqueta, reforzando el mensaje de que el agonista del receptor del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) Ozempic podría interactuar con otras sustancias y aumentar el riesgo de hipoglucemia.

El texto añadido dice: "OZEMPIC estimula la liberación de insulina en presencia de concentraciones elevadas de glucosa en sangre. Los pacientes que reciben OZEMPIC en combinación con un secretagogo de insulina (por ejemplo, sulfonilurea) o insulina pueden tener un mayor riesgo de hipoglucemia, incluyendo la hipoglucemia grave."

Este texto ya figuraba en las secciones "Advertencias y precauciones" y "Reacciones adversas" de la etiqueta. La

advertencia también aconseja: "El riesgo de hipoglucemia puede disminuir si se reduce la dosis de sulfonilurea (u otro secretagogo de insulina administrado concomitantemente) o de insulina. Informe a los pacientes que utilizan estos medicamentos concomitantemente sobre el riesgo de hipoglucemia y edúquelos sobre los signos y síntomas de la hipoglucemia."

#### Informes de episodios de íleo tras la aprobación

La segunda adición se refiere a una nueva reacción adversa identificada durante la experiencia postcomercialización: el íleo gastrointestinal. En la categoría de reacciones adversas posteriores a la comercialización, se señala que estas reacciones adversas fueron "notificadas durante el uso posterior a la aprobación de semaglutida, el principio activo de OZEMPIC. Dado que estas reacciones se notifican voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco."

#### Teprotumumab-trbw. La FDA añade advertencias sobre la pérdida de audición y las deficiencias auditivas en la etiqueta de TEPEZZA (FDA adds hearing loss and impairment warnings to TEPEZZA label)

Martin David Harp

*Ophthalmology Times*, 24 de julio de 2023

<https://www.opthalmologytimes.com/view/fda-adds-hearing-loss-and-impairment-warnings-to-tepezza-label>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26(4)*

#### Tags: enfermedad ocular tiroidea, discapacidad auditiva

Ante las demandas que se avecinan sobre el tema, la FDA ha actualizado la etiqueta del medicamento de Horizon Pharmaceutical para la enfermedad ocular tiroidea e incluirá los riesgos asociados a la pérdida de audición.

La FDA ha actualizado la etiqueta de advertencia de TEPEZZA, de Horizon Pharmaceuticals, para incluir la pérdida o discapacidad auditiva.

La etiqueta incluye ahora una advertencia por "discapacidad auditiva, incluyendo la pérdida de audición" como uno de los "principales cambios recientes" en las advertencias y precauciones del medicamento. La alteración o pérdida de audición es una de cuatro advertencias o precauciones que aparecen en la etiqueta, incluyendo las reacciones a la infusión, la exacerbación de la enfermedad inflamatoria intestinal preexistente y la hiperglucemia.

La nueva advertencia que acaba de añadir la FDA dice: "TEPEZZA puede causar trastornos auditivos graves, incluyendo la pérdida de audición, que en algunos casos puede ser permanente. Evalúe la audición de los pacientes antes, durante y después del tratamiento con TEPEZZA y considere la relación beneficio-riesgo del tratamiento con los pacientes" [1].

Esta advertencia se añade justo un mes después de que el medicamento fuera aprobado por la Agencia Nacional de

Vigilancia Sanitaria (ANVISA) de Brasil para el tratamiento de la enfermedad ocular tiroidea.

Horizon Pharmaceuticals se enfrenta a un número creciente de demandas por complicaciones relacionadas con la pérdida de audición provocada por las inyecciones de TEPEZZA. En estas demandas se alega que los efectos secundarios no se indicaron adecuadamente en las advertencias de las etiquetas iniciales del medicamento (Ver <https://www.opthalmologytimes.com/view/lawsuit-alleges-teprotumumab-trbw-from-horizon-therapeutics-caused-permanent-hearing-loss>).

La pérdida de audición permanente se ha relacionado con TEPEZZA desde sus ensayos clínicos, pero la FDA acaba de añadir una advertencia sobre este efecto colateral.

Recientemente, un estudio publicado en la revista médica *Endocrine Practice* mostró que el 16% (20) de 121 pacientes notificaron efectos adversos relacionados con la audición a causa del tratamiento con TEPEZZA. Doce de los 20 informaron acúfenos, pérdida/deterioro de la audición, hiper/hipoacusia, autofonía o disfunción de la trompa de Eustaquio [2].

#### Referencias

1. US Food and Drug Administration. Tepezza Prescribing information. Accessed July 24, 2023. <https://www.hzn docs.com/TEPEZZA-Prescribing-Information.pdf>
2. Terry J. Smith, MD, Qianhong Fu, MS, Robert J. Holt, PharmD, MBA. Hearing-Related Adverse Events and

**Topiramato: nuevas medidas para evitar la exposición en mujeres embarazadas**

AEMPS, 4 de septiembre de 2023

<https://www.aemps.gob.es/informa/topiramato-nuevas-medidas-para-evitar-la-exposicion-en-mujeres-embarzadas/>

- Tras la evaluación de los resultados de estudios observacionales recientes se recomiendan nuevas restricciones de uso de topiramato para la prevención de embarazos en mujeres con capacidad de gestación
- Datos recientes sugieren un posible mayor riesgo de trastornos del neurodesarrollo, incluidos trastornos del espectro autista, discapacidad intelectual y trastorno por déficit de atención con hiperactividad, después del uso de topiramato durante el embarazo, así como el ya conocido riesgo de malformaciones congénitas y restricción del crecimiento fetal
- En mujeres embarazadas no se debe utilizar topiramato para el tratamiento de la epilepsia a no ser que no exista otra alternativa terapéutica
- En mujeres con capacidad de gestación sólo podrá utilizarse para el tratamiento de la epilepsia si se emplean métodos anticonceptivos altamente eficaces. La única excepción son las mujeres para las que no existan alternativas adecuadas, pero que planean un embarazo y que están plenamente informadas sobre los riesgos de tomar topiramato durante el embarazo
- El topiramato para la profilaxis de la migraña ya está contraindicado durante el embarazo y en mujeres con capacidad de gestación que no utilizan métodos anticonceptivos altamente eficaces
- Se pondrá en marcha un plan de prevención de embarazos para que las mujeres con capacidad de gestación estén informadas de las condiciones del tratamiento y reducir la exposición uterina al topiramato

Topiramato está indicado en España como monoterapia en adultos, adolescentes y niños mayores de 6 años de edad con crisis epilépticas parciales y crisis tónico-clónicas generalizadas primarias. En niños mayores de 2 años, el tratamiento concomitante con topiramato está autorizado para las mismas indicaciones que en adultos, así como para el tratamiento de crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut. Adicionalmente, el topiramato está indicado en el tratamiento profiláctico de la migraña en adultos después de una cuidadosa evaluación de otras posibles alternativas terapéuticas.

En España se encuentran actualmente comercializados con dicho principio activo varios medicamentos. Pueden consultarse todas las marcas comerciales en el [Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS \(CIMA\)](#).

El riesgo asociado de malformaciones congénitas y restricción del crecimiento fetal cuando se administra topiramato a una mujer embarazada es conocido y por ello ya está recogido en la ficha técnica.

Los resultados de dos estudios observacionales recientes (1, 2) llevados a cabo en bases de datos de países nórdicos, sugieren que los niños de madres con epilepsia que tomaron topiramato durante el embarazo pueden tener un riesgo de dos a tres veces

mayor de presentar trastornos del neurodesarrollo -incluidos trastornos del espectro autista, discapacidad intelectual y trastorno por déficit de atención e hiperactividad- comparado con niños cuyas madres con epilepsia no habían recibido medicamentos antiepilépticos.

Estos hallazgos motivaron que el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC, por sus siglas en inglés), perteneciente a la Agencia Europea de medicamentos (EMA) realizara una evaluación del balance beneficio-riesgo de este medicamento cuando se administra a mujeres y niñas con capacidad de gestación, así como a mujeres embarazadas.

En el curso de esta revisión, se ha evaluado un tercer estudio observacional de cohortes (3) realizado en EE.UU. Dicho estudio no mostró una mayor incidencia acumulada de estos trastornos del neurodesarrollo en hijos de madres con epilepsia que tomaron topiramato durante el embarazo en comparación con los hijos de madres con epilepsia que no tomaron medicamentos antiepilépticos.

En su revisión, el PRAC confirmó el aumento conocido de riesgo de malformaciones congénitas y de restricción del crecimiento fetal cuando las madres son expuestas al topiramato durante el embarazo.

Una vez finalizada dicha evaluación, tras la revisión de todos los datos disponibles, el PRAC ha recomendado nuevas restricciones de uso y la introducción de un plan de prevención de embarazos para mujeres con capacidad de gestación.

Las recomendaciones deberán ser ratificadas por el Grupo Europeo de Coordinación (CMDh), del que forman parte todas las agencias de medicamentos europeas y, en último término, por la Comisión Europea, que concluirán con una decisión final y vinculante para toda la Unión Europea.

Estas recomendaciones serán incluidas próximamente en las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos con topiramato que podrá consultarse en CIMA. Se elaborarán y distribuirán materiales informativos sobre prevención de riesgos que ayuden a los profesionales sanitarios y a las pacientes a conocer los riesgos y evitar la exposición al topiramato durante el embarazo.

**Información para profesionales sanitarios**

- Se contraindica el uso de topiramato para el tratamiento de la epilepsia durante el embarazo a menos que no se pueda utilizar otra alternativa terapéutica.
- Si una mujer que recibe tratamiento con topiramato para la epilepsia se queda embarazada, es necesario reevaluar el tratamiento con topiramato y considerar opciones terapéuticas alternativas.
- Para la profilaxis de la migraña, no debe usarse topiramato durante el embarazo. En caso de embarazo suspenda el tratamiento.

- Para las mujeres con capacidad de gestación que actualmente ya están en tratamiento con topiramato es preciso reevaluar el tratamiento para confirmar que se cumple el programa de prevención de embarazos que se implementará próximamente.
- Es importante informar y asesorar a las mujeres con capacidad de gestación acerca de los riesgos potenciales relacionados con el uso de topiramato durante el embarazo.
- Es preciso indicar a las pacientes que utilicen un método anticonceptivo altamente eficaz o dos complementarios durante todo el tratamiento con topiramato y hasta 4 semanas después de interrumpirlo. Debido a una posible interacción, se recomienda a las mujeres que utilizan anticonceptivos hormonales sistémicos que utilicen también un método de barrera.
  - Es importante comprobar que se cumplen las siguientes condiciones antes de prescribir topiramato en niñas y mujeres con capacidad de gestación:
  - Es necesario realizar una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento.
  - Informar y asesorar a la mujer con capacidad de gestación acerca de los posibles riesgos relacionados con el uso de topiramato durante el embarazo. La paciente debe comprender los riesgos y estar de acuerdo con las condiciones del tratamiento.
  - Tener en cuenta opciones terapéuticas alternativas, y reevaluar la necesidad de tratamiento con topiramato al menos una vez al año.
  - El tratamiento con topiramato en niñas y mujeres con capacidad de gestación debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la epilepsia o la migraña
- Si está tomando topiramato para la profilaxis de la migraña y se queda embarazada suspenda el tratamiento y contacte con su médico para valorar la necesidad de tratamiento alternativo
- Si usted es una mujer con capacidad de gestación, debe utilizar un anticonceptivo altamente eficaz (como un dispositivo intrauterino) o dos anticonceptivos complementarios. Si está tomando un anticonceptivo hormonal, existe la posibilidad de que la eficacia del anticonceptivo se reduzca debido al topiramato; por tanto, debe utilizar también un método de barrera (como un preservativo o diafragma) para evitar el embarazo. Hable con su médico sobre qué anticonceptivo es el más adecuado para usted
- Si desea quedarse embarazada o si piensa que está embarazada, informe inmediatamente a su especialista quién le informará sobre los posibles riesgos y alternativas de tratamiento para su caso en concreto
- Si es un padre, madre o tiene a su cargo una niña en tratamiento con topiramato, debe contactar con el médico prescriptor que está haciendo seguimiento de su hija cuando su hija tenga la primera menstruación
- Debe realizar revisiones (al menos anuales) con su médico especialista. Durante estas visitas, su médico se asegurará de que conoce y ha entendido todos los riesgos y advertencias relacionados con el uso de topiramato si se queda embarazada

#### Enlaces de interés/Referencias

1. Bjørk M, Zoega H, Leinonen MK, et al. Association of Prenatal Exposure to Antiepileptic Medication With Risk of Autism and Intellectual Disability. *JAMA Neurol*. Published online May 31, 2022. doi:10.1001/jamaneurol.2022.1269.
2. Dreier JW, Bjørk M, Alvestad S, et al. Prenatal Exposure to Antiepileptic Medication and Incidence of Childhood- and Adolescence-Onset Psychiatric Disorders. *JAMA Neurol*. Published online April 17, 2023. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.0674. Online ahead of print. PMID: 37067807.
3. Hernandez-Diaz S, Straub L, Bateman B, et al. Topiramate During Pregnancy and the Risk of Neurodevelopmental Disorders in Children. *Birth Defects Res*, 2022. 114(9): p. e811-e821 (abstract only)

#### Información para pacientes

- Topiramato puede provocar daños graves en feto y afectar al desarrollo neurológico del niño cuando se toma durante el embarazo
- Si está tomando topiramato para el tratamiento de la epilepsia y se queda embarazada no suspenda el tratamiento y programe una cita urgente con su médico

## Reacciones Adversas

### Alteración de la lactancia causada por medicamentos

*Rev Prescrire* 2023; 32 (249): 155-158

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26(4)*

**Tags: amamantamiento, problemas para amamantar, lactancia matern, fármacos que reducen disponibilidad de leche, cabergolina, la levodopa, el ropinirol, el metilfenidato, aripiprazol, pseudoefedrina, triptanos**

- Hay muchas causas de producción escasa de leche materna. Con frecuencia se debe a una succión poco frecuente o a que los pechos no se “vacían” adecuadamente, por ejemplo, debido a trastornos de los pezones. En ocasiones, sin embargo, se debe culpar a los medicamentos.
  - ¿Cuáles son los fármacos principales que acarrear un riesgo conocido de reducir la producción de leche en una mujer que está amamantando? Para contestar esta pregunta, hicimos una revisión usando la metodología estándar de *Prescrire*.
  - En general, se han evaluado poco los efectos de los medicamentos sobre la lactancia.

- En general, los medicamentos implicados son los que pueden reducir los niveles de prolactina en sangre o bloquear la acción de la oxitocina.
- Son principalmente: medicamentos con acciones dopaminérgicas, como la *cabergolina*, la *levodopa*, el *ropinirol*, el *metilfenidato* y el *aripirazol*; vasoconstrictores, como los derivados del cornezuelo de centeno (que se usa para tratar la migraña y las hemorragias durante o después del parto), la *pseudoefedrina* y posiblemente los *triptanos*.
- Es probable que los anticonceptivos que combinan estrógeno + progestágeno tengan un efecto inhibitor de la lactancia mayor al de los anticonceptivos que solo tienen progestágenos.
- Es probable que la reducción de la producción de la leche materna sea un efecto de la *dinoprostona* (un análogo sintético de la prostaglandina), los antihistamínicos antimuscarínicos y los diuréticos.
- En la práctica, cuando se detecta que la lactancia es escasa, se debería considerar la posibilidad de que el problema se deba a un medicamento, además de las causas fisiológicas conocidas. Esto puede ayudar a prevenir un destete no deseado y a prolongar la duración del amamantamiento.

Varias hormonas controlan el comienzo de la lactancia, que resulta en la secreción de leche materna: la prolactina, la oxitocina, la insulina y el cortisol promueven la lactancia, mientras que los estrógenos y la progesterona la suprimen [1].

Durante el embarazo, los pechos crecen, y las células del tejido epitelial se diferencian en lactocitos, las células que secretan leche [1]. Las concentraciones plasmáticas altas de dopamina, estrógeno y progesterona inhiben la acción de la prolactina en sus receptores en los lactocitos. Después de expulsar la placenta tras el parto, los lactocitos comienzan a actuar. Durante el amamantamiento, la succión estimula la secreción de prolactina, que mantiene la lactancia [1].

La causa principal de lactancia fallida es que el bebé no pueda tomar una cantidad suficiente de leche debido a que la producción de leche es escasa o tiene dificultades para succionar. Los dos problemas están vinculados porque, si la succión no se hace con la frecuencia adecuada o no logra “vaciar” el pecho adecuadamente, la producción de leche se reduce. Las razones subyacentes son mayormente el dolor en los pechos o pezones, la alimentación mixta complementada con leche de fórmula, que el bebé no se adhiera bien al pecho o que no succione correctamente (lo que a veces se debe a la exposición del bebé a medicamentos con acción sedante (ya sea mientras estaba en el útero, a través de la leche materna o por administración directa) [2,4].

Los medicamentos pueden reducir la producción de leche, a veces hasta el punto en que se vuelve insuficiente. En algunas situaciones, este puede ser el efecto buscado, como cuando se inhibe la lactancia posparto. En otros casos, sin embargo, es un efecto no deseado.

En general, los efectos de los medicamentos sobre la lactancia se han evaluado poco. A comienzos de 2023, ¿cuáles son los

principales medicamentos que se sabe que acarrear un riesgo de reducir la lactancia?

Para responder a esta pregunta, realizamos una revisión de los datos principales recabados en nuestra búsqueda bibliográfica usando la metodología estándar de *Prescrire*.

Esta revisión no aborda los efectos de estos medicamentos sobre el lactante, ni la exposición de los bebés a fármacos sedantes.

### Medicamentos con acciones dopaminérgicas

Los medicamentos con acciones dopaminérgicas, incluso si son parciales, suprimen la lactancia.

**Agonistas de la dopamina.** Algunos dopaminérgicos, derivados del cornezuelo de centeno, han sido o se siguen utilizando para detener el inicio de la lactancia o detenerla una vez que ha comenzado, por ejemplo, la *bromocriptina*, la *cabergolina* y la *lisurida*. Para este problema, su balance riesgo-beneficio es desfavorable. Conllevan un riesgo de efectos adversos cardiovasculares y neuropsiquiátricos que, aunque son raros, son desproporcionadamente graves en comparación con el dolor en las mamas, que es temporal [5-11].

La *levodopa*, un precursor de la dopamina, tiene acciones dopaminérgicas que reducen los niveles de prolactina y la lactancia [5,10]. Dado que la *levodopa* está indicada para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, es inusual que la tome una mujer que está amamantando [8]. Un ensayo clínico incluyó a 14 mujeres que estaban amamantando: 7 tomaban un placebo y las otras 7 habían tomado una combinación de *levodopa* + *carbidopa* durante la primera semana después del parto. Se observó una reducción de hasta un 60% en los niveles de prolactina en sangre en comparación con el valor inicial observado dos horas antes de tomar el medicamento. Los autores no proporcionaron detalles sobre el progreso posterior de la lactancia [7,12].

Es probable que otros agonistas de la dopamina que se usan para tratar el síndrome de piernas inquietas o la enfermedad de Parkinson, como el *ropinirol*, también inhiban la lactancia [5,10].

### Medicamentos con acciones dopaminérgicas y de otros tipos.

Es probable que los medicamentos cuyos efectos incluyen una acción dopaminérgica —pero que no se usa terapéuticamente— acarreen un riesgo de disminuir la lactancia. Algunos ejemplos son las anfetaminas *bupropión* y *metilfenidato*, el ansiolítico *bupiriona* y el analgésico *nefopam* [5,8,11].

**Aripirazol.** El *aripirazol* es un neuroléptico que se usa para tratar un conjunto de trastornos psicóticos. Los neurolépticos tienen una acción antidopaminérgica que aumenta los niveles de prolactina. Sin embargo, algunos neurolépticos, como el *aripirazol*, también tienen una actividad agonista parcial en los receptores de dopamina, lo que explica los aumentos y también las reducciones de los niveles de prolactina que se observan con el *aripirazol* [7,10,11,13]. Por ejemplo, una mujer que estaba amamantando empezó a tomar *aripirazol* ocho días después de dar a luz. A partir del tercer día de tratamiento, la lactancia fue disminuyendo gradualmente, hasta que cesó por completo tres semanas después [7,14]. Otra mujer que estaba amamantando empezó a tomar *aripirazol* dos meses después de dar a luz.

Entre los dos y tres días después de empezar el tratamiento, la lactancia empezó a disminuir, y el nivel de prolactina en sangre descendió de 30 ng/l a 5 ng/l. La producción de leche volvió a su nivel inicial menos de una semana después de suspender el medicamento [7,15].

### Vasoconstrictores

Los medicamentos con efectos vasoconstrictores suprimen la lactancia. En ocasiones, hay otros mecanismos asociados, por ejemplo, las acciones dopaminérgicas con reducción de la secreción de prolactina u oxitocina.

**Vasoconstrictores derivados del cornezuelo de centeno.** Los derivados del cornezuelo de centeno, que se usan con fines distintos a la inhibición de la lactancia, tienen efectos vasoconstrictores y estimulan la contracción del músculo uterino, además de sus acciones dopaminérgicas. Algunos ejemplos incluyen la *ergotamina* y la *dihidroergotamina*, que se usan para tratar la migraña, y la *metilergometrina*, que se usa para la hemorragia durante y después del parto [7,10,16,17].

Un estudio de cohorte incluyó a 48.366 mujeres que habían dado a luz; en 19.900 casos, era el primer parto (primíparas). Dos días después del parto, el 43% de las mujeres y el 37% de las primíparas no estaban amamantando. Se demostraron asociaciones estadísticamente significativas entre la administración de algunos medicamentos durante el parto y la tasa de amamantamiento. Entre esos medicamentos, la *ergometrina* se asoció a una reducción de la frecuencia del amamantamiento del 36% en todo el grupo de mujeres, y de hasta el 49% entre las primíparas [18].

Se ejecutó un ensayo clínico aleatorizado en un total de 880 mujeres que estaban amamantando y que acababan de dar a luz. 444 mujeres tomaron *metilergometrina* durante cuatro semanas, y 436 un placebo. Las mujeres en el grupo *metilergometrina* produjeron, en promedio, 563 g de leche durante los primeros seis días, mientras que las del grupo placebo produjeron, en promedio, 880 g. Al final de las cuatro semanas de tratamiento, la cantidad de leche producida siguió siendo menor en las mujeres del grupo *metilergometrina*, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa [19].

Entre las 60 mujeres que estaban amamantando que se incluyeron en un estudio de cohorte, se observó una disminución significativa de la producción de leche a partir del tercer día en la mitad de las que habían tomado *metilergometrina* durante los siete días posteriores al parto, comparadas con el grupo control (con una producción de leche de 250 g comparada a 340 g, respectivamente, en el séptimo día) [1,7].

**Vasoconstrictores descongestionantes.** Ocho mujeres que habían estado amamantando durante 28 semanas en promedio tomaron una única dosis de 60 mg de *pseudoefedrina*, seguida de un placebo una semana después. El día posterior a la dosis de *pseudoefedrina*, la cantidad de leche producida en 24 horas fue, en promedio, de 623 ml, mientras que fue de 784 ml después de tomar el placebo, es decir que, con la *pseudoefedrina*, la lactancia se redujo en un 24% [10,20,21].

Además de sus acciones vasoconstrictoras, los descongestionantes suprimen la secreción de prolactina y oxitocina [7,10].

**¿Triptanos?** Los triptanos son agonistas de los receptores 5-HT<sub>1</sub> de la serotonina y tiene acción vasoconstrictora cuyo impacto sobre la producción de leche materna podría ser previsible [5]. Se informó un caso de interrupción de la lactancia en una mujer que recibió una inyección de *sumatriptán* [7].

Nuestra búsqueda bibliográfica no identificó otros casos de reducción o interrupción de la lactancia que implicara a un triptano ni ninguna otra evaluación sobre el impacto de tomar triptanos durante la lactancia [7,11].

### Medicamentos hormonales

El estrógeno y la progesterona que secreta la mujer embarazada inhiben la lactancia al bloquear la acción de la prolactina. Por lo tanto, es previsible que los medicamentos a base de estrógeno o progestágeno puedan tener el mismo efecto.

### Anticonceptivos con una combinación de estrógeno + progestágeno: es probable que su efecto sobre la lactancia sea mayor que el de un anticonceptivo solo con progestágeno.

Numerosos estudios han analizado los efectos de los anticonceptivos de estrógeno + progestágeno sobre la lactancia, pero sus resultados no han sido consistentes. Una revisión sistemática de los anticonceptivos en mujeres que estaban amamantando, realizada por la Red Cochrane y actualizada en 2015, llegó a la conclusión de que la evidencia sobre los efectos de la anticoncepción hormonal en la lactancia era limitada y su calidad metodológica era baja [10,20,22].

En algunas mujeres, los estrógenos, en dosis más altas que las que se usan en la anticoncepción hormonal, redujeron la producción de leche durante las primeras semanas después del parto. Los riesgos de trombosis posparto, y la reducción de la lactancia que, en gran medida, se atribuyó a los estrógenos, llevó a que la OMS recomendara que las mujeres que están amamantando eviten los anticonceptivos que contienen estrógeno durante las primeras seis semanas después del parto y que, en su lugar, usen anticonceptivos que contengan solo progestágenos, a pesar de que en ocasiones también disminuyen la lactancia [8,10,16,20,22-25].

### Anticoncepción solo con progestágenos: se informaron algunos casos que involucran a los DIU (dispositivos intrauterinos) con levonorgestrel y al desogestrel por vía oral.

Varios estudios de cohorte y ensayos clínicos, que incluyeron a un total de 4000 mujeres que estaban amamantando, compararon la duración de la lactancia, la cantidad de leche producida y el crecimiento de los niños amamantados en las mujeres que tomaban un anticonceptivo solo con *levonorgestrel* por vía oral y las que no lo tomaban.

No se demostró una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos [7,11]. En 2018, un análisis de la base de datos de farmacovigilancia de la OMS mencionaba casi 200 casos de "interrupción de la lactancia" atribuida a un dispositivo intrauterino con *levonorgestrel*. De estas mujeres, 152 no estaban recibiendo ningún otro tratamiento, y la lactancia se reanudó en 17 mujeres después de retirar el dispositivo [25].

En Francia, a finales de 2022, los resúmenes de las características del producto (RCP) de los dispositivos intrauterinos con *levonorgestrel* ignoraron estos datos. Mencionaban que “*los métodos basados solo en progestágenos no parecen tener un impacto sobre la cantidad o la calidad de la leche materna*”, mientras que, en EE UU y Canadá, los RCP mencionan casos aislados de disminución de la lactancia [8,25,26].

En cuanto al *desogestrel*, según un análisis del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la EMA, junto con elementos tomados de bases bibliográficas de datos relacionados con el amamantamiento, no se ha demostrado que este medicamento influya sobre la lactancia [7,11,27]. Sin embargo, en informes de farmacovigilancia se han mencionado algunos casos de disminución de la producción de leche atribuidos al *desogestrel* [28].

Es probable que los implantes que contienen *etonogestrel* (un metabolito activo del *desogestrel*) tengan efectos similares y también conlleven un riesgo de disminuir la lactancia [7,8,11,16].

#### Además, dinoprostona, medicamentos antimuscarínicos, diuréticos, labetalol

La disminución de la producción de leche materna es un efecto posible de las prostaglandinas. De hecho, algunos estudios han mostrado una reducción en los niveles de prolactina y en la lactancia en las mujeres cuando se indujo el parto con *dinoprostona* —un análogo sintético de la prostaglandina E2 que se usa por vía oral o vaginal— en comparación con las mujeres que dieron a luz de manera espontánea [7,10,16].

Los antimuscarínicos, incluyendo a los antihistamínicos que tienen esta acción, suprimen la secreción de prolactina y oxitocina [16]. Nuestra búsqueda bibliográfica no identificó ningún estudio sobre los efectos de estos medicamentos sobre la lactancia. No obstante, es recomendable evitar su uso en mujeres que están amamantando o usarlo de manera aislada en la dosis mínima eficaz, después de compartir esta información con la paciente.

Los diuréticos aumentan la excreción renal de agua y electrolitos [5]. Es probable que la diuresis intensa causada por la administración de un diurético afecte la producción de leche, y que los diuréticos, combinados con la restricción de líquidos y el uso de fajas para los pechos, tengan un balance riesgo-beneficio desfavorable para detener el comienzo de la lactancia [7,10].

Por lo general, el *labetalol* es el betabloqueante de primera elección para tratar la hipertensión durante el embarazo y el período posparto. En febrero de 2022, el PRAC sugirió que es posible que el *labetalol* suprima la lactancia y cause dolor en los pezones asociado al fenómeno de Raynaud [29]. Nuestra búsqueda bibliográfica no identificó ningún caso de disminución de la lactancia con otros betabloqueantes.

**En la práctica**, algunos medicamentos conllevan un riesgo de reducir la producción de leche materna. Por lo tanto, cuando se observa que una mujer que ha decidido amamantar a su bebe tiene una lactancia insuficiente, se debería considerar la posibilidad de que un medicamento esté implicado, además de las causas fisiológicas conocidas. Esto puede ayudar a prevenir un destete no deseado.

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

#### Búsqueda bibliográfica y metodología

Nuestra búsqueda bibliográfica se basó en un escrutinio prospectivo continuo de la literatura en la biblioteca de *Prescrire*, la consulta sistemática de obras de referencia (Briggs *Drugs in Pregnancy and Lactation* 12.<sup>a</sup> ed., *Martindale: Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica*, UpToDate) y la búsqueda en las bases de datos de e-lactancia, LactMed, Medications and Mother’s Milk y Reprotox, así como en los sitios web de las siguientes organizaciones: ANSM, EMA, FDA, WHO y Health Canada hasta el 29 de noviembre de 2022. También investigamos en las bases de datos Embase (1996-semana 47 de 2022), Medline (1946-semana 3 de noviembre de 2022), y la Biblioteca Cochrane CDSR (número 12 de 2022) hasta el 29 de noviembre de 2022.

Esta revisión se preparó usando la metodología estándar de *Prescrire*, que incluye la verificación de la elección de los documentos y su análisis, revisión externa y múltiples controles de calidad.

1. Lawrence RA “Physiology of lactation”. In: “Breastfeeding. A Guide for the Medical Profession” 9th ed., Elsevier, Philadelphia 2021: 58-92.
2. Spencer J et al “Common problems of breastfeeding and weaning” UpToDate. www.uptodate.com accessed 29 August 2022: 48 pages.
3. Prescrire Rédaction “Engorgements mammaires et crevasses du mamelon, en bref” Rev Prescrire 2021; 41 (456): 757.
4. Prescrire Rédaction “Rétractation d’un article publié: quelles conséquences sur les données d’évaluation?” Rev Prescrire 2022; 41 (469): 870-872.
5. Prescrire Rédaction “Agonistes dopaminergiques” + “Lévodopa” + “Diurétiques” + “Patients parkinsoniens” + “Triptans” + “Buspironne” + “Néfopam” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2023.
6. Prescrire Rédaction “Inhibition de la lactation en France: moins d’utilisation d’agonistes dopaminergiques” Rev Prescrire 2017; 37 (409): 834-835.
7. “LactMed a toxnet database”. www.ncbi.nlm.nih.gov accessed 1 September 2022.
8. ANSM “RCP-Dostinex” 21 September 2022 + “RCP-Parlodel” 11 October 2022 + “RCP-Cérazette” 13 April 2021 + “RCP-Trandate” 11 July 2022 + “RCP-Mirena” 19 October 2022 + “RCP-Donasert” 28 June 2022 + “RCP-Ritaline” 12 October 2022 + “Nexplanon” 9 September 2022.
9. Prescrire Rédaction “Arolac° comprimés à 0,2 mg” Rev Prescrire 2022; 42 (462): 269.
10. Anderson PO “Drugs that suppress lactation, part 1” + “Drugs that suppress lactation, part 2” Breastfeed Med 2017; 12 (3 and 4): 128-130 + 199-201.
11. “Medications and Mother’s Milk”. www.halesmeds.com accessed 1 September 2022.
12. Petraglia F et al. “Prolactin changes after administration of agonist and antagonist dopaminergic drugs in puerperal women” Gynecol Obstet Invest 1987; 23 (2): 103-109.
13. EMA “SmPC-Abilify” 29 September 2021.
14. Walker T et al. “Low dose of Abilify (Aripiprazole) in combination with Effexor XR (Venlafaxine HCI) resulted in cessation of lactation” Clin Lact 2019; 10 (2): 56-59.
15. Mantilla Reyes MF et al. “Aripiprazole and hypogalactorrhea in postpartum” Eur Psychiatry 2020; 63 (suppl 1): S488 (abstract).
16. “Reprotox”. reprotox.org accessed 1 September 2022.

17. Peters F et al. "Inhibition of prolactin and lactation by methylergometrine hydrogenmaleate" *Acta Endocrinol* 1979; 91 (2): 213-216.
18. Jordan S et al. "Associations of drugs routinely given in labour with breastfeeding at 48 hours: analysis of the Cardiff Births Survey" *BJOG* 2009; 116 (12): 1622-1632 + supplementary appendix: 23 pages.
19. Arabin B et al. "Effects of routine administration of methylergometrin during puerperium on involution, maternal morbidity and lactation" *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1986; 46 (4): 215-220.
20. ABM "Clinical protocol #32: management of hyperlactation" 2020 + "Clinical protocol #13: contraception during breastfeeding" 2015: 16 pages.
21. Aljazaf K et al. "Pseudoephedrine: effects on milk production in women and estimation of infant exposure via breastmilk" *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56 (1):18-24.
22. Lopez LM et al. "Combined hormonal versus nonhormonal versus progestin-only contraception in lactation" (Cochrane Review). In: "The Cochrane Library" John Wiley and Sons, Chichester 2015; issue 3: 51 pages.
23. Sridhar A et al. "Optimizing maternal and neonatal outcomes with postpartum contraception: impact on breastfeeding and birth spacing" *Matern Health Neonatol Perinatol* 2017; 3 (1) online: 10 pages.
24. Prescrire Editorial Staff "Queries and Comments - Progestogen-only oral contraception: is levonorgestrel still the first choice in 2021?" *Prescrire Int* 2021; 30 (232): 302-304.
25. World Health Organization "Levonorgestrel-releasing intrauterine system products and suppressed lactation" *Wkly Epidemiol Rec* 2019; (5): 16-19.
26. US FDA "Full prescribing information-Kyleena" September 2016: 31 pages.
27. EMA "Recommendations for update of the product information PRAC recommendations on signals. Adopted at the 8-11 June 2020 PRAC meeting". [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) accessed 12 July 2022: 2 pages.
28. Health Canada "Product monograph including patient medication information - Kyleena" September 2021: 51 pages.
29. EMA "Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 3 - 6 May 2022". [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) accessed 12 July 2022: 95 pages.

### Eventos adversos tardíos relacionados con el tratamiento en niños mexicanos sobrevivientes de cáncer: Un estudio transversal. (*Treatment-Related Late Adverse Events in Childhood Cancer Survivors of Mexico: A Cross-Sectional Study*).

Pérez-Franco JF, Hernández-Pliego G, Jacobo-Mendoza J et al  
*Pharmacoepidemiology*. 2023; 2(2):157-167. <https://doi.org/10.3390/pharma2020015>  
<https://www.mdpi.com/2813-0618/2/2/15> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26(4)*

**Tags:** tratamiento oncológico, efectos adversos, neoplasias infantiles

#### Resumen

Los eventos adversos tardíos (EAT) son una causa importante de enfermedad y discapacidad en los sobrevivientes de cáncer infantil (SCI) y aumentan el riesgo de mortalidad.

El objetivo de este estudio transversal fue describir la frecuencia y gravedad de los EAT relacionados con el tratamiento en los SCI mexicanos. El periodo de estudio fue entre septiembre de 2018 y abril de 2019.

Se analizó una muestra de 82 SCI del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Consideramos un EAT como cualquier efecto médico relacionado con el tratamiento después de finalizar la terapia contra el cáncer. Todos los EAT se clasificaron de acuerdo con la gravedad (utilizando los grados de los Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos v.5.0), el diagnóstico y el tiempo de ocurrencia después del tratamiento.

La frecuencia de acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento fue del 11,0% (IC del 95%: 4,2-17,8%). Se identificó

un total de 11 EAT en nueve pacientes. Algo más de la mitad de los pacientes eran varones (54,9%). El diagnóstico más frecuente fue leucemia linfoblástica aguda (45,1%).

Los sistemas corporales implicados en las EAT fueron el endocrino (55,6%), el neurológico (22,2%), el auditivo (11,1%) y el renal (11,1%). La obesidad fue el EAT más frecuente (45,4%). La mayoría de los EAT se clasificaron como de grado 1 y 2 (60%). La mediana de seguimiento fue de 6,5 años. Se utilizó la odds ratio como medida de asociación para identificar las características asociadas a los EAT. Se identificó que la edad en el momento del diagnóstico (OR = 0,71; IC del 95%, 0,51-0,99; p = 0,046) y el grupo de sólo quimioterapia (OR = 0,03; IC del 95%, 0,00-0,86; p = 0,040) estaban asociados con los EAT.

Este es el primer estudio que describe la frecuencia y gravedad de los EAT en sobrevivientes mexicanos de cáncer infantil.

**Nota de Salud y Fármacos:** Puede leer más sobre este artículo, en español, en el siguiente enlace  
<https://espanol.medscape.com/verarticulo/5911215?form=fpf>

### Pérdida acelerada de volumen cerebral causada por fármacos anti-β-amiloides: Una revisión sistemática y metaanálisis (*Accelerated Brain Volume Loss Caused by Anti-β-Amyloid Drugs: A Systematic Review and Meta-analysis*)

Francesca Alves, Pawel Kalinowski, Scott Ayton  
*Neurology*, 27 de marzo, 2023, DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.000000000207156>  
<https://n.neurology.org/content/100/20/e2114#%20>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26(4)*

**Tags:** Beta-amiloides, alzheimer, volumen cerebral, medicamentos que disminuyen el volumen cerebral, ARIA

#### Resumen

**Antecedentes y objetivos.** Evaluar los cambios en el volumen cerebral causados por diferentes subclases de fármacos anti-β-

amiloides (A $\beta$ ) en pacientes con enfermedad de Alzheimer a los que se dio seguimiento.

**Métodos.** Se realizaron búsquedas en las bases de datos PubMed, Embase y ClinicalTrials.gov de ensayos clínicos con fármacos anti-A $\beta$  ( $\beta$ -amiloide). Esta revisión sistemática y metaanálisis incluyó a adultos inscritos en ensayos controlados aleatorios con fármacos anti-A $\beta$  (n = 8,062-10,279). Los criterios de inclusión fueron los siguientes: (1) ensayos controlados aleatorizados de pacientes tratados con fármacos anti-A $\beta$  que han demostrado mejorar en al menos un biomarcador de A $\beta$  patológico y (2) datos de resonancia magnética suficientemente detallados para evaluar los cambios volumétricos en al menos una región cerebral. Los volúmenes cerebrales de la resonancia magnética se utilizaron como criterio primario de valoración; las regiones cerebrales comúnmente reportadas incluyen hipocampo, ventrículo lateral y todo el cerebro. Se investigaron las anomalías en las imágenes relacionadas con el amiloide (ARIA) cuando se informaron en ensayos clínicos. De los 145 ensayos revisados, 31 se incluyeron en el análisis final.

**Resultados.** Un metaanálisis sobre la dosis más alta de cada ensayo reveló una aceleración inducida por fármacos de los

cambios de volumen en el hipocampo, ventrículo y cerebro completo, que variaba según la clase de fármaco anti-A $\beta$ . Los inhibidores de la secretasa aceleraron la atrofia del hipocampo ( $\Delta$  placebo -  $\Delta$  fármaco: -37,1  $\mu$ L [19,6% más que el placebo]; IC 95%: -47,0 a -27,1) y en todo el cerebro ( $\Delta$  placebo -  $\Delta$  fármaco: -3,3 mL [21,8% más que el placebo]; IC 95%: -4,1 a 2,5). Por el contrario, los anticuerpos monoclonales inductores de ARIA aceleraron el agrandamiento ventricular ( $\Delta$  placebo -  $\Delta$  fármaco: +2,1 mL [38,7% más que placebo]; IC del 95%: 1,5-2,8), y se observó una sorprendente correlación entre el volumen ventricular y la frecuencia de ARIA (r = 0,86; p = 6,22  $\times$  10<sup>-7</sup>). Se estimó que los participantes con deterioro cognitivo leve tratados con fármacos anti-A $\beta$  presentaron una regresión material hacia volúmenes cerebrales típicos de la demencia de Alzheimer unos 8 meses antes que si no hubieran recibido tratamiento.

**Discusión.** Estos hallazgos revelan el potencial de las terapias anti-A $\beta$  para comprometer la salud cerebral a largo plazo mediante la aceleración de la atrofia cerebral, y proporcionan una nueva visión sobre el impacto adverso de ARIA. De estos hallazgos surgen seis recomendaciones.

Antibióticos. **Síndrome de Stevens-Johnson asociado a antibióticos** (*Antibiotic-associated Stevens-Johnson syndrome*)  
*Drug and Therapeutics Bulletin* 2023;61:133

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2023; 26(4)

**Tags:** necrólisis epidérmica tóxica, anticonvulsivos, el alopurinol, antiinflamatorios no esteroideos, AINE, sulfamidas, las penicilinas, cefalosporinas, fluoroquinolonas, macrólidos

### Resumen

**Reseña de:** Lee E. Y., Knox C., Phillips E. J. Prevalencia del síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica asociados a antibióticos, en todo el mundo: una revisión sistemática y metaanálisis. *JAMA Dermatology* 2023;159:384-392.

### Lecciones más importantes

- El síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) son eventos adversos a medicamentos, que ocurren con poca frecuencia.
- Utilizando los datos de los pacientes, una revisión sistemática evaluó la prevalencia de casos de SSJ/NET asociados a antibióticos.
- En los estudios observacionales, más del 25% de los casos de SSJ/NET se asociaron a antibióticos, siendo los betalactámicos y las sulfamidas los que supusieron un mayor riesgo.

Una revisión sistemática de estudios observacionales demostró que más de una cuarta parte de los casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) estaban asociados a los antibióticos [1].

### Resumen

Esta revisión sistemática y metaanálisis incluyó 38 estudios observacionales retrospectivos con 2.917 participantes, procedentes de más de 20 países, con diagnóstico de SSJ o NET

[1]. Se utilizaron datos de los pacientes para evaluar dos criterios de valoración primarios: la proporción de antibióticos asociados con SSJ y NET, y la proporción relativa de cada clase de antibiótico en desencadenar SSJ y NET asociados a antibióticos. El criterio de valoración secundario fue la proporción de antibióticos que provocaron SSJ/NET, lo que se determinó excluyendo a los pacientes con SSJ/NET asociados a infecciones o de causa desconocida. En general, el riesgo de sesgo en los estudios incluidos fue bajo, y las evidencias se consideraron de calidad moderada debido a la heterogeneidad en los criterios de valoración primarios entre los estudios.

De todos los casos de SSJ/NET, el 86% se asociaron a un único fármaco y los casos restantes (14%) se asociaron a múltiples fármacos, infección o a causas desconocidas [1]. Otros desencadenantes frecuentes de SSJ/NET fueron los anticonvulsivos, el alopurinol y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). La infección fue un desencadenante inusual en adultos y niños. En el metaanálisis, la proporción agrupada de antibióticos asociados con el SSJ/NET fue del 28% (IC del 95%: 24 a 33; 38 estudios, 2.917 participantes; evidencia de certeza moderada). La proporción agrupada de antibióticos desencadenantes de SSJ/NET asociados a fármacos fue del 35% (IC del 95%: 29 a 40; 38 estudios, 2.425 participantes).

En un análisis combinado de los 38 estudios, las cinco clases de antibióticos que se asociaron con mayor frecuencia a SSJ/NET desencadenados por antibióticos fueron las sulfamidas (32%, IC del 95%: 22 a 44), las penicilinas (22%, IC del 95%: 17 a 28), las cefalosporinas (11%, IC del 95%: 6 a 17), las fluoroquinolonas (4%, IC del 95%: 1 a 7) y los macrólidos (2%, IC del 95%: 1 a 5) [1].

Los autores concluyeron que los antibióticos podrían estar asociados con más de una cuarta parte de los casos de SSJ/NET, y que los antibióticos betalactámicos y las sulfamidas conllevan un mayor riesgo de causar SSJ/NET asociadas a antibióticos [1].

(No se proporcionó información alguna sobre la financiación).

### Contexto

El SSJ y la NET son reacciones mucocutáneas graves con formación de ampollas y desprendimiento epitelial, que suelen ser consecuencia de una reacción adversa a un medicamento [2]. La tasa de incidencia del SSJ y la NET es de 1-2 casos por millón y año, y las tasas de mortalidad del SSJ y la NET son <10% y 30%, respectivamente. Estudios previos han identificado a los medicamentos que con más frecuencia causan SSJ y NET, entre los cuales se encuentran el alopurinol, la carbamazepina, la lamotrigina, la nevirapina, la fenitoína, el sulfametoxazol, la sulfasalazina y el AINE oxícam. El algoritmo de causalidad farmacológica en la necrólisis epidérmica (ALDEN o algorithm of drug causality in epidermal necrolysis) se desarrolló para ayudar a definir la causalidad farmacológica en el SSJ y la NET. Los parámetros del ALDEN incluyen el tiempo transcurrido hasta la aparición de la reacción, la presencia del fármaco en el organismo el día que aparece la reacción, la exposición o la reacción previa al medicamento (o a fármacos relacionados), el tipo de fármaco y la posibilidad de que existiera otra causa [3]. Si se sospecha la presencia de SJS/TEN, se debe suspender inmediatamente cualquier medicamento que pudiera ser el causante de la reacción [2]. Un sistema validado del puntaje del pronóstico para SSJ/NET (escala de SCORTEN) utiliza siete parámetros clínicos (edad, presencia de malignidad, frecuencia cardíaca, grado de desprendimiento epidérmico, urea en suero, glucosa en suero y bicarbonato en suero) para predecir la

probabilidad de mortalidad hospitalaria [4]. Se ha desarrollado un segundo modelo de predicción del riesgo (ABCD-10) que utiliza cinco factores: edad, nivel de bicarbonato, presencia de cáncer activo, diálisis previa al ingreso y grado de desprendimiento epidérmico [5].

La reciente revisión sistemática constituye un útil recordatorio de que los antibióticos pueden estar asociados a más del 25% de los casos de SSJ/NET [1]. Cabe señalar que la proporción agrupada de antibióticos betalactámicos que provocan SSJ/NET asociados a antibióticos fue del 39% (IC del 95%: 30% a 48%) [1].

### Referencias

1. Lee EY, Knox C, Phillips EJ. . Worldwide prevalence of antibiotic-associated Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2023;**159**:384–92. doi:10.1001/jamadermatol.2022.6378
2. Creamer D, Walsh SA, Dziewulski P, et al. . U.K. guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016. *Br J Dermatol* 2016;**174**:1194–227. doi:10.1111/bjd.14530
3. Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, et al. . ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: comparison with case-control analysis. *Clin Pharmacol Ther* 2010;**88**:60–8. doi:10.1038/clpt.2009.252
4. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, et al. . SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000;**115**:149–53. doi:10.1046/j.1523-1747.2000.00061.x
5. Noe MH, Hubbard RA, Micheletti RG. . Development and validation of a risk prediction model for in-hospital mortality among patients with Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis-ABCD-10. *JAMA Dermatol* 2019;**155**:1088–9. doi:10.1001/jamadermatol.2019.0998

### Alpelisib. Incidencia, factores de riesgo y tratamiento de la hiperglucemia asociada a alpelisib en el cáncer de mama metastásico (*Incidence, risk factors, and management of alpelisib-associated hyperglycemia in metastatic breast cancer*)

Shen, S, Chen, Y, Carpio, A, Chang, C, Iyengar, NM.

*Cancer*. 2023; 1-8. doi:10.1002/cncr.34928

<https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cncr.34928> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26(4)*

**Tags:** cáncer de mama metastásico, glucemia elevada, datos de la práctica clínica, datos de la práctica clínica difieren de los de los ensayos clínicos, PIK3CA, HbA1c

### Resumen

**Objetivo.** La combinación de fulvestrant con alpelisib, un inhibidor de PI3K, mejora la supervivencia libre de progresión en el cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos y PIK3CA mutante. Este estudio describe la incidencia, los factores de riesgo y el tratamiento de la hiperglucemia asociada a alpelisib.

**Métodos.** En este estudio retrospectivo se incluyeron pacientes con cáncer de mama metastásico que recibieron alpelisib entre 2013 y 2021 en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Las fechas de prescripción de alpelisib y las características del paciente/tumor se extrajeron de las historias clínicas. Los factores de riesgo asociados con la hiperglucemia y la reducción/discontinuación de la dosis de alpelisib se evaluaron mediante las pruebas  $\chi^2$  de Pearson.

**Resultados.** Entre los 247 pacientes, la mediana del índice de masa corporal basal fue de 25,4 kg/m<sup>2</sup> y la mediana de la hemoglobina A1c (HbA1c) fue del 5,5%. Un total de 152 pacientes (61,5%) desarrollaron hiperglucemia de cualquier grado y 72 pacientes (29,2%) hiperglucemia de grado 3-4; la mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio fue de 16 días. Un total de 100 pacientes (40,5%) recibieron alpelisib durante un ensayo clínico; las tasas de hiperglucemia fueron significativamente mayores en los pacientes que recibieron el medicamento como tratamiento estándar frente a los tratados en un ensayo clínico (hiperglucemia de cualquier grado 80,3% frente a 34,0%, hiperglucemia de grado 3-4 40,2% frente a 13,0%,  $p < 0,001$ ). La HbA1c basal se asoció significativamente con el desarrollo de hiperglucemia ( $p < 0,001$ ) y con la reducción o interrupción de la dosis de alpelisib ( $p = 0,015$ ). Entre los que desarrollaron hiperglucemia, 101 (40,9%) recibieron tratamiento, la mayoría con metformina. Un total de 49 pacientes (19,8%) fueron remitidos a un endocrinólogo, lo que se asoció a la prescripción de inhibidores de SGLT2 ( $p = 0,007$ ).

**Conclusiones.** Las tasas de hiperglucemia entre los pacientes tratados con alpelisib como tratamiento estándar fueron significativamente superiores a las de los pacientes tratados en los ensayos clínicos. Una HbA1c basal elevada se asocia a la

hiperglucemia inducida por alpelisib y a la necesidad de modificar la dosis. La optimización del estado glucémico antes de iniciar el tratamiento con alpelisib se debería convertir en una práctica habitual.

### Dulaglutida, exenatida, liraglutida y otros agonistas del receptor GLP-1: cáncer de tiroides

*Rev Prescrire* 2023; 32 (251): 215

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2023; 26(4)

**Tags:** GPL-1, tratamiento de la diabetes, cáncer de tiroides, problemas digestivos, hipoglucemiantes

- Un estudio francés de casos y controles que incluyó a casi 50.000 pacientes con diabetes tipo 2 ha sugerido que el riesgo de padecer cáncer de tiroides es aproximadamente 1,5 veces mayor si se administra un agonista del receptor GLP-1 (como *dulaglutida*, *exenatida* o *liraglutida*) durante al menos un año. Estos resultados coinciden con los datos obtenidos en animales y con los casos de cáncer que surgieron durante los ensayos clínicos. Este riesgo de cáncer de tiroides se debería tomar en cuenta cuando se usa un agonista del receptor GLP-1 para tratar la diabetes o para perder peso.

La *dulaglutida*, la *exenatida*, la *liraglutida*, la *lixisenatida* y la *semaglutida* son hipoglucemiantes miméticos de la incretina y agonistas del receptor GLP-1. Algunos se usan para inducir la pérdida de peso en pacientes obesos [1].

Los estudios en animales han mostrado un aumento de la incidencia de adenoma y carcinoma de tiroides en los ratones expuestos. En 2022, un equipo de investigación francés publicó un estudio de casos y controles, basado en el Sistema Nacional de Datos de Salud francés (SNDS, por sus siglas en francés), en el que investigó la asociación entre la exposición a un agonista del receptor GLP-1 y el riesgo de padecer cáncer de tiroides [2].

**Datos epidemiológicos: más casos de cáncer de tiroides.** Entre 2014 y 2018, 2.562 pacientes con diabetes tipo 2 —identificados en esta base de datos— recibieron tratamiento para el cáncer de tiroides en un hospital (o recibieron un reembolso del sistema de seguros nacional obligatorio para esta enfermedad). Se los comparó con los 45.184 controles, pacientes diabéticos que no tenían cáncer de tiroides, quienes fueron apareados según la edad, el género y la duración de la diabetes. La mediana de la edad de los pacientes fue de 64 años, y dos tercios eran mujeres. Los autores estudiaron la exposición a agonistas de GLP-1 durante un período de seis años antes de la aparición del cáncer. La proporción de pacientes con cáncer de tiroides que fueron expuestos a un agonista de GLP-1 fue aproximadamente 1,5 veces mayor que en el grupo control, formado por pacientes sin cáncer. El aumento del riesgo de cáncer de tiroides se observó con una exposición de uno a tres años (razón de riesgos ajustada [HR]) 1,6; intervalo de confianza 95% [IC95]: 1,3-2,0), o una exposición de más de tres años (HR 1,4; IC95: 1,1-1,7) [1]. El aumento del riesgo que se observó cuando el análisis se concentró en el cáncer medular de tiroides pareció ser similar al riesgo general de cáncer de tiroides [2].

A modo de comparación, el riesgo de cáncer de tiroides después de la exposición a las gliptinas (otra clase de miméticos de la incretina) pareció no modificarse después de uno a tres años,

pero aumentó después de tres años de exposición (HR ajustada 1,2; IC95: 1,04-1,4). La evidencia del aumento del riesgo de cáncer en pacientes diabéticos que toman gliptinas refuerza la calidad de la evidencia que aportan los resultados con los agonistas de GLP-1.

**Farmacovigilancia: en general, los datos son consistentes.** El equipo francés hizo un análisis suplementario usando la base de datos global de farmacovigilancia de la OMS. Comparó los informes de cáncer de tiroides en pacientes tratados con agonistas del receptor GLP-1 con los de los pacientes tratados con otros medicamentos para controlar la diabetes tipo 2 (excluyendo las insulinas) hasta el 1 de marzo de 2021. Los resultados son consistentes con un aumento del riesgo con los agonistas de GLP-1 [2].

El descubrimiento de cáncer de tiroides en roedores ocasionó la evaluación de este riesgo en humanos [2]. El riesgo de cáncer de tiroides se menciona en la información para la prescripción disponible en EE UU para los medicamentos que contienen *liraglutida*: se indica que se han informado casos de cáncer de tiroides con *liraglutida* y que su uso está contraindicado en pacientes con antecedentes familiares o personales de cáncer de tiroides [3]. Sin embargo, el 7 de marzo de 2023, los resúmenes de las características del producto europeos (RCP) de los medicamentos que contienen *liraglutida* solo mencionan que este fármaco se debería usar con precaución en los pacientes que tienen enfermedades preexistentes de la tiroides, pero no contraindican su uso en pacientes con antecedentes familiares o personales de cáncer de tiroides [4].

En los ensayos clínicos controlados con placebo, el cáncer de tiroides fue más frecuente en los pacientes tratados con *dulaglutida* o *exenatida* [5,6]. Durante su desarrollo clínico, se diagnosticaron cuatro casos de cáncer papilar de tiroides en pacientes tratados con *liraglutida* (1,8 casos por cada 1000 pacientes - año) [7].

**En la práctica,** este efecto adverso se debería tener en cuenta para todos los agonistas del receptor GLP-1, sea que se usen para la diabetes o para la pérdida de peso. Cuando se considera usar un agonista del receptor GLP-1, es prudente controlar la función de la tiroides y comprobar que no existan antecedentes de cáncer de tiroides. Una opción es monitorear con ecografías, a pesar de sus limitaciones, sobre todo para los tumores pequeños (de menos de 10 mm) [3,8].

#### Referencias seleccionadas de la revisión bibliográfica de *Prescrire*

1. *Prescrire* Rédaction “Patients diabétiques” + “Patients obèses” Interactions Médicamenteuses *Prescrire* 2023.
2. Bezin J et al. “GLP-1 receptor agonists and the risk of thyroid cancer” *Diabetes Care* 2022; online: 7 pages + supplementary material: 9 pages.

3. US FDA “Full prescribing information-Victoza” June 2022.
4. European Commission “SmPC-PIL-Victoza” 24 September 2020.
5. Prescrire Editorial Staff “Dulaglutide and type 2 diabetes. No reduction in all cause mortality or cardiovascular mortality” *Prescrire Int* 2020; 29 (215): 134.
6. Prescrire Rédaction “Diabète de type 2. Exénatide hebdomadaire: pas de réduction du risque cardiovasculaire” *Rev Prescrire* 2018; 38 (416): 452.
7. Prescrire Editorial Staff “Liraglutide. Type 2 diabetes: more prudent to continue using exenatide” *Prescrire Int* 2010; 19 (107): 109-112.
8. Prescrire Rédaction “Cancers de la thyroïde de petite taille. Souvent moins risqué de surveiller que de traiter d’emblée” *Rev Prescrire* 2020; 40 (439): 373.

### Gliptinas y agonistas de GLP-1: cálculos biliares y colecistitis

*Rev Prescrire* 2023; 32 (251): 216

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2023; 26(4)

**Tags:** Dulaglutida, exenatida, liraglutida, metformina, alogliptina, saxagliptina, sitagliptina, Januvia, Xeluvia, Onglyza, Trajenta, Jentadueto, Glysambi, Vipdomet, pancreatitis

Las gliptinas son hipoglucemiantes de la clase de los miméticos de la incretina. Inhiben a la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), una enzima que cataboliza a las incretinas (las hormonas que estimulan la secreción posprandial de insulina). En la UE, hay varias gliptinas autorizadas, como: la *alogliptina* (se comercializa sola como Vipidia, y combinada con *metformina* como Vipdomet), la *linagliptina* (sola en Trajenta, y combinada con *metformina* en Jentadueto, y con *empagliflozina* en Glyxambi); la *saxagliptina* (sola en Onglyza, y combinada con *metformina* Komboglyze); la *sitagliptina* (sola en Januvia y Xeluvia, por ejemplo, y combinada con *metformina* Janumet y Velmetia); y la *vildagliptina* (sola en Galvus, por ejemplo, y combinada con *metformina* en Eucreas, por ejemplo) [1].

A finales de 2022, una revisión sistemática con metaanálisis investigó el riesgo de trastornos biliares en los adultos con diabetes tipo 2 tratados con gliptinas [2]. Incluyó a 82 ensayos clínicos aleatorizados —con un total de 104.833 pacientes— en los que se comparó una gliptina con un placebo o un fármaco que no fuera una incretina.

Se descubrió un riesgo significativamente más alto de padecer colecistitis en el grupo gliptina que en el grupo placebo o en el que recibió un fármaco que no fuera una incretina: razón de probabilidades (OR) 1,4, intervalo de confianza 95% (IC95) 1,1-1,8, lo que corresponde a aproximadamente 15 casos anuales más de colecistitis por cada 10.000 personas - año. El riesgo pareció aumentar con la duración de la exposición.

Otro metaanálisis, hecho por el mismo equipo, mostró un aumento del riesgo de trastornos biliares en pacientes tratados con miméticos de la incretina de la clase de los agonistas GLP-1, como la *liraglutida* (Victoza, Saxenda) y la *semaglutida* (por ejemplo, Ozempic). El riesgo relativo estimado para la colecistitis fue 1,4 (IC95 1,1-1,6), y 1,3 (IC95 1,1-1,5) para los cálculos biliares [3].

**En la práctica**, si un paciente tratado con un gliptina o con un agonista de GLP-1 presenta dolor epigástrico o del hipocondrio derecho, es útil considerar la posibilidad de que se trate de un trastorno biliar y de que esté implicado el medicamento. Estos trastornos biliares pueden provocar dolor y complicaciones (pancreatitis, colecistitis) y pueden requerir que el paciente se someta a tratamientos farmacológicos, pruebas complementarias o una colecistectomía.

Las gliptinas no tienen una eficacia probada contra las complicaciones de la diabetes y tienen un molesto perfil de efectos adversos, por lo que es mejor evitarlas [4].

#### Referencias

1. Prescrire Rédaction “Incrétino mimétiques anti DPP-4 (gliptines): sitagliptine, etc.” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2023.
2. He L et al. “Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and gallbladder or biliary disease in type 2 diabetes: systematic review and pairwise and network meta-analysis of randomised controlled trials” *BMJ* 2022; (377): 13 pages.
3. Prescrire Editorial Staff “GLP-1 agonists such as liraglutide: gallstones and cholecystitis” *Prescrire Int* 2023; 32 (244): 20.
4. Prescrire Editorial Staff “Towards better patient care: drugs to avoid in 2023” *Prescrire Int* 2023; 32 (245): 50-53.

**Nota de Salud y Fármacos.** Un artículo publicado en JAMA describe los eventos adversos gastrointestinales asociados a los agonistas de la GLP-1 cuando se utilizan para perder peso [1], a continuación lo más relevante.

Los agonistas del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) están aprobados para tratar la diabetes y recientemente también se han utilizado para la pérdida de peso. Según los estudios, estos medicamentos se asocian a un mayor riesgo de acontecimientos adversos gastrointestinales (enfermedad biliar, pancreatitis, obstrucción intestinal, y gastroparesia) en pacientes con diabetes. Dado que los pacientes diabéticos tienen un mayor riesgo de acontecimientos adversos gastrointestinales, los riesgos de estos medicamentos en pacientes que los toman para otras indicaciones podrían ser diferentes. Se analizaron los efectos adversos gastrointestinales asociados a los agonistas del GLP-1 utilizados para la pérdida de peso en un contexto clínico.

Se utilizó una muestra aleatoria de 16 millones de pacientes (2006-2020) de la base de datos PharMetrics Plus (IQVIA), una gran base de datos de facturas de salud que recoge el 93% de todas las prescripciones ambulatorias y de diagnósticos médicos que se hacen en EEUU. En este estudio de cohortes, se incluyó a los nuevos usuarios de semaglutida o liraglutida, y se utilizó como comparador activo al bupropión-naltrexona, un producto para perder peso que no se relaciona con los agonistas de GLP-1. Dado que la semaglutida se comercializó para la pérdida de peso después del periodo de estudio (2021), los autores se aseguraron de que todos los usuarios de agonistas del GLP-1 y bupropión-naltrexona tuvieran un código de obesidad en los 90 días anteriores o hasta 30 días después de la entrada en la cohorte,

excluyendo a aquellos con un código de diabetes o fármaco antidiabético.

La cohorte incluyó a 4.144 usuarios de liraglutida, 613 de semaglutida y 654 de bupropión-naltrexona. Las tasas de incidencia de los cuatro problemas gastrointestinales fueron elevadas entre los usuarios de agonistas del GLP-1 en comparación con los usuarios de bupropión-naltrexona. Por ejemplo, la incidencia de enfermedad biliar (por 1.000 personas-año) fue de 11,7 para semaglutida, 18,6 para liraglutida y 12,6 para bupropión-naltrexona, y de 4,6, 7,9 y 1,0, respectivamente, para pancreatitis.

El uso de agonistas del GLP-1 en comparación con bupropión-naltrexona se asoció con un mayor riesgo de pancreatitis (HR

ajustado, 9,09 [IC del 95%, 1,25-66,00]), obstrucción intestinal (HR, 4,22 [IC del 95%, 1,02-17,40]) y gastroparesia (HR, 3,67 [IC del 95%, 1,15-11,90]), pero no de enfermedad biliar (HR, 1,50 [IC del 95%, 0,89-2,53]).

Las pruebas de sensibilidad no alteraron los resultados.

#### Referencia

1. Mohit Sodhi, Ramin Rezaeianzadeh, Abbas Kezouh et al. Risk of Gastrointestinal Adverse Events Associated With Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Weight Loss. JAMA. Published online October 05, 2023. doi:10.1001/jama.2023.19574 <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2810542> (de libre acceso en inglés)

### Semaglutida (Wegovy) para la pérdida de peso: riesgos sustanciales, incluyendo la recuperación de peso

(Semaglutide [WEGOVY] for Weight Loss: Substantial Risks, Including Weight Regain)

Worst Pills, Best Pills. Agosto de 2023

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26(4)*

**Tags: Wegovy, hipoglucemiante, tratamiento de la diabetes, medicamentos para perder peso, Novo Nordisk, Ozempic, GLP-1, Saxenda**

La semaglutida (Wegovy), un agonista (activador) inyectable del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), está en su mejor momento como medicamento para la pérdida de peso. En mayo de 2023, el fabricante, Novo Nordisk, anunció que iba a suspender la publicidad directa al consumidor, debido a las dificultades para responder a la demanda del fármaco [1].

En 2017, la FDA aprobó la semaglutida (Ozempic) como complemento de una dieta y ejercicio, para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes tipo 2. El fármaco fue aprobado posteriormente para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares adversos graves en adultos con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular [2]. En 2019, la FDA aprobó una formulación oral de semaglutida (Rybelsus) para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Sin estar aprobados para esta indicación, Ozempic y Rybelsus se han utilizado fuera de indicación como medicamentos para perder peso [3, 4].

En 2021, la FDA aprobó la semaglutida bajo la marca Wegovy para el control crónico del peso en adultos con o sin diabetes tipo 2 que tuvieran un índice de masa corporal (IMC) de 30 kilogramos por metro cuadrado ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) o superior (obesidad), o de  $27 \text{ kg}/\text{m}^2$  o superior (sobrepeso) con al menos una afección adicional relacionada con el peso, como hipertensión (presión arterial alta), diabetes tipo 2 o dislipidemia (niveles elevados de grasa en la sangre) [5]. Un IMC de  $27 \text{ kg}/\text{m}^2$  corresponde a un adulto de 1,70 m de estatura y un peso aproximado de 80 kg, y un IMC de  $30 \text{ kg}/\text{m}^2$  corresponde a un adulto de la misma estatura y un peso de 90 kg [6].

La liraglutida (Saxenda), otro agonista del péptido similar al glucagón tipo 1, también está aprobada como tratamiento complementario para el control crónico de peso [7].

*Worst Pills, Best Pills News* ha clasificado anteriormente a todos los agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1, incluyendo a

la semaglutida, como "No usar" para la diabetes tipo 2, porque esta clase de medicamentos aporta beneficios limitados y tienen efectos adversos graves, que incluyen riesgo cardiovascular, pancreatitis (inflamación del páncreas) y cánceres de páncreas y tiroides [8].

La mayoría de las aseguradoras comerciales y Medicare cubren la semaglutida para el tratamiento de la diabetes tipo 2 [9]. Para los pacientes que no tienen cobertura, la semaglutida puede costar miles de dólares al año. Aunque la Parte D de Medicare (que es la parte del programa dedicada a los medicamentos de venta con receta) tiene prohibido cubrir los fármacos para adelgazar, el fabricante ha contratado a una empresa de cabildeo para presionar a favor de la cobertura de la semaglutida. Si Medicare cubriera la semaglutida y otros medicamentos similares para perder peso, los costes anuales podrían ascender a decenas de miles de millones de dólares. Basándose en un escenario hipotético en el que todos los beneficiarios de Medicare con obesidad utilizaran semaglutida para perder peso, esos costes superarían todo el presupuesto de la Parte D de Medicare (y este coste estimado no incluye otras indicaciones de uso del medicamento) [10].

#### ¿Qué es la semaglutida?

La semaglutida es un análogo del GLP-1, de estructura similar a la molécula natural que se produce en los seres humanos. Los análogos del GLP-1 se unen y estimulan los receptores cerebrales que influyen en el apetito y la ingesta calórica [11]. Las formas inyectables de semaglutida (Ozempic, Wegovy) se administran por vía subcutánea (bajo la piel) una vez a la semana. Las zonas típicas de inyección son el abdomen, el muslo o la parte superior del brazo. Para la diabetes tipo 2, la dosis inicial aprobada es de 0,25 mg una vez a la semana, con aumentos graduales de la dosis si es necesario. La dosis no suele superar los 2 mg una vez a la semana. Para la pérdida de peso, la dosis inicial aprobada también es de 0,25 mg una vez a la semana, y la dosis de mantenimiento habitual es mayor: 2,4 mg una vez a la semana. Es importante destacar que la FDA etiqueta a estos tratamientos como regímenes que deben ser "coadyuvantes de" (solo complementos de) una dieta reducida en calorías y mayor

actividad física.

### Evidencia de la eficacia de la semaglutida para el control crónico del peso

La semaglutida, y otros medicamentos de nueva generación contra la obesidad, suponen un avance con respecto a los de la generación anterior, ya que han producido una pérdida de peso de entre el 15% y más del 20% en los ensayos clínicos. Sin embargo, para evitar la recuperación del peso puede que sea necesario utilizarlos de por vida [12].

Al aprobar la semaglutida de la marca Wegovy para el control del peso, la FDA tuvo en cuenta principalmente los datos de cuatro estudios realizados en adultos [13].

Tres ensayos clínicos aleatorizados de doble ciego compararon la semaglutida con un placebo. En todos ellos, los períodos de tratamiento fueron de 68 semanas, comenzando con 16 semanas de ir aumentando gradualmente la dosis de semaglutida hasta llegar a los 2,4 mg al día. Los sujetos eran obesos o tenían sobrepeso con otra afección médica (como diabetes o hipertensión). La edad media era de 48 años, y el peso inicial medio superaba los 100 kilos. En los ensayos participaron un total de 2.117 adultos que tomaron semaglutida y 1.262 que tomaron placebo. En conjunto, estos estudios revelaron una pérdida de peso significativa en 68 semanas, con una media de entre el 10% y el 16% del peso corporal inicial en el grupo que recibió semaglutida, y del 2% al 6% en el grupo de placebo. Estos tres estudios (y el cuarto, que se describe a continuación) se diseñaron de forma que el tratamiento con semaglutida o placebo fueran un complemento a intervenciones específicas de dieta y ejercicio.

El cuarto estudio tuvo un diseño diferente: comenzó con 20 semanas de uso abierto (no cegado) de semaglutida en 803 sujetos (edad media, 46 años), seguidas de una fase de 48 semanas adicionales en la que 204 de esos sujetos fueron cambiados aleatoriamente al placebo; esta parte del estudio fue cegada. Cuando los pacientes dejaron de tomar semaglutida, los investigadores observaron un importante efecto rebote, es decir, que los que habían estado tomando el medicamento recuperaron gran parte del peso que habían perdido. Los pacientes que continuaron con semaglutida durante 68 semanas experimentaron una reducción de peso del 17% (de la semana 0 a la 68), mientras que los pacientes que cambiaron a placebo después de las 20 semanas tuvieron una reducción del 5%. Basándose en estos datos, los científicos de la FDA concluyeron que " el uso a corto plazo de la semaglutida (20 semanas o menos), como complemento de una dieta baja en calorías y ejercicio no parecía haber un efecto claro en el control crónico del peso ".

### Problemas de seguridad

Los tres primeros ensayos clínicos aleatorizados descritos anteriormente encontraron numerosos efectos adversos relacionados con la semaglutida. En cuanto a la seguridad, se realizó un seguimiento de los sujetos desde el inicio hasta la séptima semana después de la última dosis de medicación (75 semanas de seguimiento). Los efectos adversos que se observaron con más frecuencia —todos sustancialmente mayores en el grupo de semaglutida que en el placebo—, fueron náuseas, diarrea, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal, dolor de cabeza, fatiga, dispepsia (trastornos digestivos) y mareos. La

mayoría de los eventos gastrointestinales se caracterizaron como leves o moderados y "autolimitantes". La revisión de la FDA señaló que la duración media de las náuseas y el estreñimiento observados con semaglutida fue de 8 y 47 días, respectivamente.

Los estudios en monos han demostrado que la pérdida de peso inducida por la semaglutida estaba correlacionada con abortos espontáneos y un menor peso en el lactante. En ratas, también se observaron tumores de tiroides como efecto adverso. Estos hallazgos llevaron a la FDA a exigir estudios postcomercialización que probablemente no se completarán hasta dentro de varios años.

Otros efectos adversos menos frecuentes asociados con la semaglutida incluyen apendicitis, enfermedades de la vesícula biliar (cálculos biliares), pancreatitis, hipoglucemia (bajo nivel de azúcar en la sangre) en personas que también utilizan insulina, trastornos de la retina y taquicardia.

### Qué hacer

Para la diabetes tipo 2, Worst Pills, Best Pills News recomienda no utilizar semaglutida, ya que otros fármacos y estrategias (especialmente dieta y ejercicio) son más eficaces y seguras. Si usted sufre de obesidad o sobrepeso y está considerando la posibilidad de utilizar semaglutida para el control crónico del peso, consulte a su médico. La discusión debe incluir la consideración de los efectos adversos de la semaglutida, la posibilidad de volver a recuperar una cantidad importante de peso si se interrumpe la medicación, y las ventajas de perder peso principalmente a través de una dieta baja en calorías y el aumento de actividad física. Para evitar la recuperación de peso, se puede tener que utilizar semaglutida de por vida. Además, tenga en cuenta que la semaglutida es un medicamento relativamente nuevo; a medida que más personas lo tomen y durante más tiempo, se sabrá más sobre los efectos adversos y las interacciones con otros medicamentos.

### Referencias

1. Chen E. Novo Nordisk pauses ads for weight loss drug Wegovy as it struggles to meet demand. *STAT+*. May 19, 2023.
2. Novo Nordisk. Label: semaglutide (Ozempic). October 2022. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/209637s012lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/209637s012lbl.pdf). Accessed June 5, 2023.
3. Marcus R. Opinion: I lost 40 pounds on Ozempic. But I'm left with even more questions. *Washington Post*. June 6, 2023.
4. Raman V, Gupta A, Ashraf AP, et al. Pharmacologic Weight Management in the Era of Adolescent Obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(10):2716-2728.
5. Novo Nordisk. Label: semaglutide (Wegovy). December 2022. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/215256s005lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/215256s005lbl.pdf). Accessed June 5, 2023.
6. U.S. Center for Disease Prevention and Control. Adult body mass index calculator. [https://www.cdc.gov/healthyweight/assessing/bmi/adult\\_bmi/english\\_bmi\\_calculator/bmi\\_calculator.html](https://www.cdc.gov/healthyweight/assessing/bmi/adult_bmi/english_bmi_calculator/bmi_calculator.html). Accessed May 25, 2023.
7. Novo Nordisk. Label: liraglutide (Saxenda). April 2023. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2023/206321s016lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/206321s016lbl.pdf). Accessed June 26, 2023.
8. *Worst Pills Best Pills News*. "Do Not Use" type 2 diabetes gliptin drugs also raise risk of gallbladder inflammation. March 2023. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1521>. Accessed June 6, 2023.
9. Wilson MR. Ozempic, Wegovy-maker hires lobbying firm to push for Medicare coverage. *Politico*. June 16, 2023.

10. Baig K, Dusetzina SB, Kim DD, Leech AA. Medicare Part D coverage of antiobesity medications - challenges and uncertainty ahead. *N Engl J Med.* 2023;388(11):961-963.
11. Novo Nordisk. Label: semaglutide (Wegovy). December 2022. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/215256s0051bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/215256s0051bl.pdf). Accessed June 5, 2023.
12. Baig K, Dusetzina SB, Kim DD, Leech AA. Medicare Part D coverage of antiobesity medications - challenges and uncertainty ahead. *N Engl J Med.* 2023;388(11):961-963.
13. Sharretts J. Center for Drug Evaluation and Research. Application Number: 215256Orig1s000. Summary Review. NDA 215256, Semaglutide (WEGOVY). PDUFA Goal Date: June 4, 2021. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2021/215256Orig1s000SumR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2021/215256Orig1s000SumR.pdf). Accessed June 6, 2023.

### Enfermedad de la superficie ocular inducida por dupilumab: una novedad

(*Dupilumab-induced ocular surface disease: a primer*)

Reji MA, Haque A, Goyal S, et al

*Drug and Therapeutics Bulletin*, 3 July 2023. doi: 10.1136/dtb.2023.249019rep

<http://dx.doi.org/10.1136/dtb.2023.249019rep>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26(4)*

**Tags: anticuerpo monoclonal, IL4, IL-13, DIOSD, DAMD, deficiencia de mucina, blefaritis, conjuntivitis, dermatitis periorbitaria**

#### Resumen

El tratamiento de las enfermedades atópicas se ha visto revolucionado por las terapias de precisión y los fármacos biológicos dirigidos a proteínas inmunitarias específicas. En este artículo se expone una complicación única derivada del uso del anticuerpo monoclonal dupilumab, que los profesionales de atención primaria y los subespecialistas deben conocer. Una paciente de unos 40 años nos consultó por asma atópica grave, alergia alimentaria y eccema facial y corporal. Los tratamientos previos habían fracasado y se le empezó a administrar dupilumab (que se une al receptor de la interleucina 4 [IL4] e inhibe tanto la IL-4 como la IL-13). Se logró rápidamente la remisión del asma, la rinitis y el eczema. Sin embargo, el tratamiento se complicó con una blefaroconjuntivitis grave, sequedad ocular y dermatitis periorbitaria, compatibles con una enfermedad de la superficie ocular inducida por dupilumab y una deficiencia de mucina asociada a dupilumab. Tras el tratamiento agresivo de la enfermedad ocular, el paciente pudo continuar con las inyecciones de dupilumab para el asma y el eczema. Se presume que el desequilibrio de citoquinas inducido por dupilumab provoca disfunción de las células caliciformes oculares, deficiencia de mucina y enfermedad ocular.

#### Cosas que se pueden aprender

- Dupilumab es un anticuerpo monoclonal que bloquea las citocinas T helper de tipo 2, interleucina (IL)-4 e IL-13, mejorando así la enfermedad en pacientes con eccema atópico, asma y rinosinusitis.

- La enfermedad de la superficie ocular inducida por dupilumab (DIOSD) y la deficiencia de mucina asociada a dupilumab (DAMD) pueden complicar el tratamiento de los pacientes que reciben dupilumab, y se puede manifestar como conjuntivitis grave, blefaritis, queratitis, dermatitis periorbitaria y sequedad ocular. En casos graves, se pueden producir cicatrices y pérdida visual irreversible, lo que exige que el médico de atención primaria y otros subespecialistas que tratan trastornos alérgicos y eccema estén familiarizados con la presentación clínica y el tratamiento de esta complicación iatrogénica única.
- El mecanismo de la DIOSD no está claro y es complejo, pero se piensa que podría tratarse de una respuesta dominada por citocinas Th1 en la que el desequilibrio inducido por dupilumab entre IL13 e interferón gamma causa disfunción de las células caliciformes, deficiencia de mucina e inflamación ocular.
- El cribado precoz de los pacientes con antecedentes de enfermedad ocular, la derivación temprana al oftalmólogo y el tratamiento con agentes antiinflamatorios oculares tópicos pueden disminuir la gravedad de la DIOSD y la DAMD.
- Es posible que haya que tomar la decisión de suspender las inyecciones de dupilumab, dependiendo de la gravedad de la enfermedad ocular. Lo mejor es tomar esta decisión tras consultar con el paciente y los subespecialistas implicados. Sin embargo, por lo general, en la mayoría de los casos se puede seguir administrando dupilumab, pero hay que tratar rápidamente los efectos adversos y utilizar un enfoque de equipo multidisciplinar (en el que suele participar oftalmología).

### Esclerosantes para las venas varicosas: tromboembolismo y arritmias cardíacas

*Rev Prescrire* 2023; 32 (250): 187-188

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26(4)*

**Tags: tratamiento de las varices, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, arritmia cardíaca, necrosis cutánea extensa, ANSM, lauromacrogol, esclero terapia**

- Un análisis de 43 efectos adversos notificados en Francia tras el uso de esclerosantes venosos —incluyendo 41 que involucraban al *lauromacrogol 400*— identificó: 17 casos de

trombosis venosa profunda y embolia pulmonar; 7 casos de arritmia, incluyendo 2 paros cardíacos; 2 casos de ictus; y 1 caso de necrosis cutánea extensa. Un paciente murió a causa de un paro cardiorrespiratorio.

En 2022, la Agencia francesa de Productos para la Salud (ANSM) publicó un informe sobre los riesgos vasculares de dos

esclerosantes autorizados para tratar las venas varicosas: el *lauromacrogol 400* en forma líquida o de microespuma, y el *tetradecilsulfato de sodio* [1]. Probablemente, el *lauromacrogol 400* es el que se usa con más frecuencia en Francia. Estos esclerosantes son irritantes que se inyectan en las venas que se quieren tratar: destruyen la capa endotelial que recubre las venas a través del contacto directo. Después se produce un vasoespasmio y la oclusión de la vena, que finalmente se endurece y se vuelve fibrótica [1].

**Docenas de efectos adversos graves con el lauromacrogol 400 en Francia, incluyendo una muerte tras la escleroterapia de las venas varicosas.** Desde 2008, la ANMS ha publicado varios estudios de farmacovigilancia nacionales y varias advertencias sobre estos medicamentos [1,2] El último de estos estudios cubrió el período de 2017 a 2021. En respuesta a una solicitud de *Prescrire*, la ANSM nos envió su informe sobre este estudio, los detalles de los casos particulares registrados en la base nacional de datos de farmacovigilancia de Francia desde enero de 2012, y el último análisis de los expertos de los casos de especial preocupación [2].

El informe del estudio de farmacovigilancia analizó 43 casos de efectos adversos obtenidos de la base de datos de farmacovigilancia francesa y de empresas farmacéuticas que comercializan estos esclerosantes. De estos, 41 casos habían ocurrido con *lauromacrogol 400*. En diciembre de 2021, una mujer de 41 años sin factores de riesgo particulares murió a causa de un paro cardiorrespiratorio unos minutos después de recibir una inyección de *lauromacrogol 400* [1].

**Trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, ictus.** Se identificaron 17 casos de tromboembolismo, incluyendo 15 con *lauromacrogol 400*: 8 casos de trombosis venosa profunda, 5 de embolia pulmonar y 5 de trombosis venosa superficial. El problema por el que se usó el esclerosante se atenía a lo que dice el resumen de las características del producto francés (RCP) en los 14 casos en que se proveyó esta información. Por ejemplo, una mujer de 68 años fue hospitalizada después de padecer disnea de reposo a causa de una trombosis venosa profunda y una embolia pulmonar, tres días después de someterse a una escleroterapia con *lauromacrogol 400* en ambas piernas [2].

El ictus y los accidentes isquémicos transitorios (AIT) son otros efectos adversos conocidos de estos productos [1-4]. Con *lauromacrogol 400* se informaron dos casos de ictus: uno de ellos ocurrió en los 10 minutos posteriores a la inyección. Ya se habían identificado cuatro muertes y seis casos de paros cardíacos y reanimaciones en los análisis previos que se habían hecho utilizando la base nacional de datos de farmacovigilancia [1]. Los autores del informe de este estudio señalaron: “*Al igual que en el informe anterior, se notificaron muy pocos episodios y faltan demasiados datos para establecer si el riesgo es dependiente de la dosis o es mayor con la microespuma*” [1,2].

Los mecanismos propuestos son el vasoespasmio o la migración del producto o de partículas celulares a la circulación pulmonar a través del ventrículo derecho o a través del agujero oval persistente (un orificio entre la aurícula izquierda y la derecha, que está presente en el 20% al 35% de los adultos) [3]. Además, la lesión endotelial activa las vías de coagulación [2].

**Arritmias y paro cardíaco.** En Francia, se han informado siete casos de arritmia cardíaca con el *lauromacrogol 400*, incluyendo dos paros cardíacos que fueron reanimados: uno en un hombre de 37 años, que ocurrió inmediatamente después de la inyección del medicamento para tratar las venas varicosas, y el otro en un hombre de 39 años que estaba siendo tratado por un varicocele, y fue precedido por una bradicardia grave. Se informaron otros cuatro casos de bradicardia grave en tres hombres que estaban recibiendo tratamiento por un varicocele y en un niño de cinco años al que se estaba tratando por una malformación vascular [2].

**Necrosis cutánea.** Se informaron dos casos de necrosis cutánea alrededor del lugar de la inyección tras la administración de *lauromacrogol 400*: en uno de los casos, cubría una superficie extensa (30 cm x 15 cm) del muslo del paciente y tardó varios meses en sanar [2]. El informe del estudio indicó que “*existen varias explicaciones posibles para la necrosis cutánea además de la inyección intraarterial: (...) el vasoespasmio venoarterial reflejo que provocó una oclusión arterial*” [2].

**En ocasiones, tras el uso fuera de indicación.** Un análisis de 1227 informes de efectos adversos asociados a esclerosantes venosos registrados en la base de datos de farmacovigilancia de la OMS —de los cuales 472 incluían la indicación— detectó señales de seguridad con el *lauromacrogol 400*: alteraciones visuales y neurológicas (55 casos, incluyendo 7 ataques isquémicos y 4 AIT), arritmias (incluyendo 13 paros cardíacos), trombosis venosa profunda (52 casos, incluyendo 18 casos de embolia pulmonar), necrosis cutánea y trastornos alérgicos (incluyendo 20 casos de shock anafiláctico). Este análisis sugirió un mayor riesgo de efectos adversos cuando los esclerosantes se usan para tratar malformaciones vasculares (17 casos graves y 2 muertes entre los 37 casos notificados) que cuando se usan para la insuficiencia venosa crónica (163 casos graves y 10 muertes entre los 435 casos notificados) [1,5,6]. En Francia, estos esclerosantes no están autorizados para tratar el varicocele o las malformaciones vasculares.

**En la práctica,** inyectar un esclerosante en una vena puede provocar efectos adversos en lugares alejados, que son raros pero posiblemente graves, y son desproporcionados en relación con el beneficio que se espera del tratamiento. Estos riesgos se deberían tomar en cuenta al sopesar los beneficios y los daños de la escleroterapia para tratar las venas varicosas. Las medias de compresión siguen siendo la primera opción para las venas varicosas sintomáticas [7].

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

1. ANSM “Comité Scientifique Permanent “Thérapie et risque vasculaire” Séance du 3 mars 2022 Conditions d’utilisation des sclérosants veineux dans le cadre de la sclérothérapie” + “Comité scientifique permanent de surveillance et pharmacovigilance – Formation restreinte expertise Séance du 25 janvier 2022”: 29 pages.
2. ANSM “Courrier à la revue *Prescrire* dont le rapport d’enquête de pharmacovigilance, les fiches denses
3. des cas d’effets indésirables rapportés dans la Banque Nationale de Pharmacovigilance depuis janvier 2012, le dernier rapport d’analyse de cas marquants” 28 June 2022.
4. *Prescrire* Editorial Staff “Venous sclerosants: distant ischaemic disorders” *Prescrire Int* 2011; **20** (117): 155.

5. Prescrire Editorial Staff “Venous sclerotherapy with lauromacrogol 400: thrombosis, ischaemia” *Prescrire Int* 2014; **23** (147): 70-71.
6. Roselli A et al. “Safety profile of sclerosing agents: an analysis from the World Health Organization
7. pharmacovigilance database VigiBase” *Dermatol Surg* 2019; **45**: 1517-1528.
8. “Macrogol Lauril Ethers”. In: “Martindale The Complete Drug Reference” The Pharmaceutical Press, London, www.medicinescomplete.com accessed 31 January 2023: 3 pages.
9. Prescrire Rédaction “Varices des membres inférieurs” Premiers Choix Prescrire, updated December 2021: 5 pages.

### Inhibidores de la integrase del VIH. Asociación de los informes de depresión y comportamiento suicida con los inhibidores de la integrasa del VIH: un estudio mundial de farmacovigilancia

(Association of depression and suicidal behaviour reporting with HIV integrase inhibitors: a global pharmacovigilance study)

Laure-Hélène Préta, Tomasz Chroboczek, Jean-Marc Treluyer, Laurent Chouchana

*Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2023; 78(8)1944–1947,

<https://doi.org/10.1093/jac/dkad187>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26(4)*

**Tags:** INSTI, bictegravir, dolutegravir, suicidio

#### Resumen

**Objetivos:** Hay preocupación por las reacciones adversas neuropsiquiátricas de los inhibidores de la integrasa (INSTI) en pacientes con VIH. El objetivo de este estudio fue evaluar el riesgo de notificación de depresión y tendencias suicidas entre los pacientes tratados con INSTI utilizando una base de datos mundial de farmacovigilancia.

**Métodos:** Se identificaron casos de depresión y tendencias suicidas entre pacientes tratados con INSTIs que figuraban en la base de datos global de la OMS que contiene informes de seguridad a nivel de paciente, VigiBase. Se evaluó el riesgo de notificación de casos de depresión y suicidio con INSTI en comparación con otros antirretrovirales haciendo un análisis de desproporcionalidad (enfoque estadístico de casos/no casos).

**Resultados:** De 19 991 410 informes presentados durante el periodo de estudio, 124 184 se referían a pacientes expuestos a antirretrovirales, incluyendo a 22 661 pacientes expuestos a un INSTI. Entre los pacientes tratados con un INSTI, se identificaron 547 casos de depresión y 357 casos de suicidio. Los análisis de desproporcionalidad mostraron que la depresión [OR de notificación (ROR) 3,6; IC 95%: 3,2-4,0] y el riesgo de suicidio (ROR 4,7; IC 95%: 4,1-5,4) se notificaron más con el uso de INSTI en comparación con otros antirretrovirales. Entre los INSTI, la notificación de depresión fue significativamente mayor para bictegravir y dolutegravir, mientras que la notificación de suicidio fue significativamente mayor sólo para dolutegravir.

**Conclusiones:** Nuestros hallazgos sugieren que la depresión y los pensamientos suicidas son reacciones adversas a todos los fármacos INSTI, especialmente dolutegravir, y pueden ocurrir dentro de los primeros meses de terapia.

### Hidroxicloroquina. Hidroxicloroquina y riesgo de retinopatía (Hydroxychloroquine and retinopathy risk)

*Drug and Therapeutics Bulletin*, 2023;61:148.

<http://dx.doi.org/10.1136/dtb.2023.000045>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26(4)*

**Tags:** diuréticos, problemas de visión, artritis reumatoide, lupus eritematoso, cloroquina

#### Lecciones clave

- Se recomienda el control anual de la retinopatía en todos los pacientes que hayan tomado hidroxicloroquina durante más de 5 años.
- Un amplio estudio de cohortes evaluó el riesgo a largo plazo de retinopatía en función de la dosis media de hidroxicloroquina durante los 5 primeros años de tratamiento.
- El riesgo global de retinopatía por hidroxicloroquina fue del 8,6% después de 15 años y aumentó con la dosis y la duración del tratamiento.

Un estudio de cohortes retrospectivo descubrió que el riesgo a largo plazo de retinopatía por hidroxicloroquina era mayor en las personas que recibieron dosis más altas durante los primeros 5 años de tratamiento [1].

#### Resumen

Un estudio retrospectivo de cohortes utilizó una base de datos de registros de farmacia de una red integrada de servicios de salud de EE UU para identificar a pacientes de  $\geq 18$  años que empezaron a tomar hidroxicloroquina entre enero de 2004 y diciembre de 2014 por un problema reumatológico o dermatológico [1]. Un total de 3.325 pacientes (83% mujeres; 50% 'blancos', 18% 'hispanos', 15% 'asiáticos', 10% 'negros'; edad media al inicio del tratamiento 53 años) recibieron prescripciones de hidroxicloroquina y participaron en el cribado anual de retinopatía por hidroxicloroquina tras 5 años de tratamiento. En la cohorte, se había prescrito hidroxicloroquina a una dosis de  $\leq 5$  mg/kg/día a 2173 (65%), mientras que a 532 (16%) se les prescribió una dosis de 5-6 mg/kg/día y a 620 (19%) se les prescribió una dosis de  $> 6$  mg/kg/día. Las indicaciones más frecuentes fueron para tratar la artritis reumatoide (39%) y el lupus eritematoso sistémico (18%). También se analizó una población de estudio secundaria de 4.677 pacientes que iniciaron hidroxicloroquina entre julio de 1997 y diciembre de 2014.

En la población del estudio primario, hubo 81 casos de aparición de retinopatía por hidroxycloquinina (2,4% de la cohorte primaria) con una duración media de uso de 8,9 años (rango de 5 a 16 años), y 90 casos de retinopatía sin haber usado hidroxycloquinina [1]. La retinopatía fue leve en 56 personas (69%), moderada en 17 personas (21%) y grave en 8 personas (10%). Las incidencias acumuladas de retinopatía por hidroxycloquinina fueron del 2,5% a los 10 años y del 8,6% a los 15 años. En la población secundaria más amplia, hubo 164 casos de retinopatía por hidroxycloquinina (3,5%) con una incidencia acumulada del 11,5% tras 20 años de tratamiento.

El riesgo de retinopatía por hidroxycloquinina dependió de la dosis, con una incidencia acumulada a los 15 años del 2,7% (IC 95%: 1,5 a 4,8) en el grupo de  $\leq 5$  mg/kg/día, del 11,4% (IC 95%: 4 a 30) en el grupo de 5-6 mg/kg/día y del 21,6% (IC 95%: 14,6 a 31,4) en el grupo de  $>6$  mg/kg/día [1]. El riesgo de retinopatía moderada o grave por hidroxycloquinina fue mayor en el grupo que tomaba  $>6$  mg/kg/día (5,9% a los 15 años). Los pacientes con enfermedad renal crónica (estadio 3 o superior) o de edad  $\geq 55$  años cuando se inició el tratamiento con hidroxycloquinina presentaron una mayor incidencia acumulada de retinopatía en comparación con el resto de la cohorte.

(Apoyo financiero de los Institutos Nacionales de Salud de EE UU).

### Contexto

Un estudio publicado en 2014 encontró que la retinopatía por hidroxycloquinina no era tan rara como se pensaba, con una prevalencia estimada del 7.5% tras el uso a largo plazo [2]. El riesgo aumentó con las dosis más altas y una mayor duración del tratamiento. La prevalencia de toxicidad retiniana fue inferior al 2% para dosis de hidroxycloquinina de 4-5 mg/kg/día en los primeros 10 años de uso, pero aumentó hasta casi el 20% después de 20 años de uso. Esto llevó a que las guías de tratamiento incluyeran la recomendación de mantener la dosis de hidroxycloquinina por debajo de 5 mg/kg/día.

### Uso de inhibidores de la bomba de protones y riesgo de infecciones graves en niños pequeños (Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Serious Infections in Young Children).

Lassalle M, Zureik M, Dray-Spira R.

*JAMA Pediatr.* 2023;177(10):1028–1038. doi:10.1001/jamapediatrics.2023.2900

<https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2808367> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26(4)*

**Tags:** ácidos estomacal, GERD, IBP, microbiota intestinal, infecciones pediátricas

### Resumen

**Importancia.** El uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) puede resultar en infecciones por alteración de la microbiota o por acción directa sobre el sistema inmunitario. Sin embargo, sólo se han realizado unos pocos estudios en niños, con resultados contradictorios.

**Objetivo.** Evaluar las asociaciones entre el uso de IBP y las infecciones graves en niños, en general y por lugar de infección y patógeno.

Las guías clínicas del Royal College of Ophthalmologists recomiendan realizar un seguimiento anual de la retinopatía en todos los pacientes que hayan tomado hidroxycloquinina durante más de 5 años [3]. En cada visita de seguimiento, los pacientes deben someterse a pruebas de imagen con tomografía de coherencia óptica de dominio espectral y con autofluorescencia de fondo de ojo de campo amplio. En el caso de los pacientes que toman hidroxycloquinina y presentan factores de riesgo adicionales de toxicidad retiniana (p. ej., tratamiento simultáneo con tamoxifeno, deterioro de la función renal, dosis de hidroxycloquinina  $>5$  mg/kg/día), se debe considerar hacer un seguimiento anual tras el inicio del tratamiento. Dado que la cloroquinina parece ser más retinotóxica que la hidroxycloquinina, se recomienda iniciar el monitoreo un año después de iniciar el tratamiento con cloroquinina [3].

Es responsabilidad del profesional de la salud que prescribe el tratamiento remitir a los pacientes para su seguimiento y actuar en función de los resultados [3]. Los pacientes que toman hidroxycloquinina o cloroquinina deben recibir información oral y escrita sobre la retinopatía y recordatorios periódicos sobre la necesidad de darle seguimiento.

### Referencias

- Melles RB, Jorge AM, Marmor MF, et al. Hydroxychloroquine dose and risk for incident retinopathy: a cohort study. *Ann Intern Med* 2023;176:166–73. doi:10.7326/M22-2453
- Melles RB, Marmor MF. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. *JAMA Ophthalmol* 2014;132:1453–60. doi:10.1001/jamaophthalmol.2014.3459
- Royal College of Ophthalmologists. Hydroxychloroquine and chloroquine retinopathy: recommendations on monitoring [online]. 2020. Available: <https://www.rcophth.ac.uk/wp-content/uploads/2020/12/Hydroxychloroquine-and-Chloroquine-Retinopathy-Monitoring-Guideline.pdf> [Accessed 9 Aug 2023].

**Diseño, entorno y participantes.** Este estudio de cohortes de ámbito nacional se basó en el Registro EPI-MERES Madre-Hijo construido a partir del Sistema francés de Datos de Salud (SNDS). Se incluyeron todos los niños nacidos entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2018, que recibieron tratamiento para la enfermedad por reflujo gastroesofágico u otros trastornos relacionados con el ácido gástrico, a saber, IBP, antagonistas de los receptores de histamina 2 o antiácidos/alginato. La fecha índice se definió como la primera fecha en que se dispensó cualquiera de estos medicamentos. Se realizó un seguimiento de los niños hasta su ingreso en el hospital por infección grave, pérdida del seguimiento, fallecimiento o hasta el 31 de diciembre de 2019.

**Exposición** Exposición a IBP a lo largo del tiempo

**Medidas y resultados principales.** Las asociaciones entre las infecciones graves y el uso de IBP se estimaron a través de cocientes ajustados de riesgos (aHR) e IC del 95% utilizando modelos de Cox. El uso de IBP se introdujo como variable en el tiempo. Se aplicó un desfase de 30 días para minimizar la causalidad inversa. Los modelos se ajustaron según datos sociodemográficos, características del embarazo, comorbilidades infantiles y utilización del sistema de salud.

**Resultados.** La población de estudio estaba constituida por 1,262.424 niños (mediana [IQR] de seguimiento, 3,8 [1,8-6,2] años), incluyendo 606.645 que recibieron IBP (323.852 varones [53,4%]; mediana [IQR] de edad en la fecha índice, 88 [44-282] días) y 655.779 que no recibieron IBP (342.454 varones [52,2%]; mediana [IQR] de edad, 82 [44-172] días). La exposición a IBP

se asoció con un mayor riesgo de infecciones graves en general (aHR, 1,34; IC 95%, 1,32-1,36). También se observaron mayores riesgos de infecciones en el tubo digestivo (aHR, 1,52; IC del 95%, 1,48-1,55); otorrinolaringología (aHR, 1,47; IC del 95%, 1,41-1,52); tracto respiratorio inferior (aHR, 1,22; IC del 95%, 1,19-1,25); riñones o vías urinarias (aHR, 1,22; IC del 95%, 1,19-1,25); riñones o tracto urinario (aHR, 1,20; 95% CI, 1,15-1,25); y sistema nervioso (aHR, 1,31; 95% CI, 1,11-1,54) y tanto para infecciones bacterianas (aHR, 1,56; 95% CI, 1,50-1,63) como víricas (aHR, 1,30; 95% CI, 1,28-1,33).

**Conclusiones y relevancia.** En este estudio, el uso de IBP se asoció con un mayor riesgo de infecciones graves en niños pequeños. Los inhibidores de la bomba de protones no se deben utilizar sin que haya una indicación clara en esta población.

### Isotretinoína y otros retinoides: hiperostosis esquelética difusa idiopática

*Rev Prescrire* 2023; 32 (249): 158-159

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2023; 26(4)

**Tags:** DISH, hiperostosis de la columna vertebral, retinol, fluoruro, vitamina A, alitretinoína, etretinato, tretinoína

- El tratamiento con retinoides como la *isotretinoína* puede causar hiperostosis vertebral que puede ser dolorosa y, en ocasiones, debilitante. Si los pacientes presentan un dolor inusual, sobre todo si son jóvenes, es útil investigar si están tomando un retinoide y considerar suspenderlo antes de que el trastorno óseo empeore y aparezcan complicaciones.

La hiperostosis esquelética difusa idiopática (DISH) se describe generalmente como la producción excesiva de tejido óseo o calcificación, que afecta principalmente a los ligamentos de la columna vertebral o a las áreas donde los tendones, los ligamentos y las cápsulas de las articulaciones se unen al hueso. Las causas de la hiperostosis no se comprenden muy bien. Varios factores parecen contribuir a su aparición, incluyendo: factores mecánicos (uso repetitivo de la articulación); exposición prolongada al *fluoruro* o a la *vitamina A* (también llamada *retinol*); y trastornos metabólicos, como la obesidad o la diabetes [1].

Entre sus muchos efectos adversos, la *isotretinoína* —un retinoide derivado de la vitamina A—consumido por vía oral o tópica para tratar el acné grave expone a los pacientes al riesgo de hiperostosis, calcificación de los tendones y los ligamentos y cierre prematuro de la epífisis [2,3]. En Francia, la dosis diaria recomendada de *isotretinoína* por vía oral es de entre 0,5 mg/kg y 1 mg/kg [2].

¿Cuáles son los síntomas y las consecuencias clínicas de la hiperostosis asociada al uso de *isotretinoína* u otros retinoides?

Este artículo resume la información más importante que hemos identificado en nuestra revisión bibliográfica para responder esta pregunta.

#### En algunos casos, dolor debilitante y movilidad reducida.

Desde la década de 1980, se han informado varios casos de hiperostosis en niños y adultos jóvenes tratados con *isotretinoína*

por vía oral durante varios meses, o incluso varios años, en dosis diarias que iban desde 0,2 mg/kg hasta 4 mg/kg [4-7]. Los pacientes informaron: rigidez durante la mañana; cervicalgia; dolor torácico o lumbalgia; dolor en el punto de inserción del tendón de Aquiles; trastornos neurológicos, como parestesia, hipoestesia, y problemas de la función motora y la coordinación [4,6,7].

Por ejemplo, un hombre de 38 años, que había estado tomando 10 mg de *isotretinoína* al día durante 7 años, refirió cervicalgia, rigidez, dificultades para caminar y artralgia. Los exámenes radiológicos mostraron un estrechamiento del espacio entre dos vertebrales cervicales debido a la osificación del ligamento longitudinal posterior, que ocasionó un estrechamiento del conducto vertebral que alberga la médula espinal y los nervios. Otras pruebas de diagnóstico por imágenes también mostraron hiperostosis de las vértebras torácicas y lumbares. La interrupción de la *isotretinoína* y el tratamiento quirúrgico del área afectada en el conducto vertebral aliviaron el dolor y las dificultades motoras del paciente [8].

En los diferentes casos, las imágenes diagnósticas solían mostrar hiperostosis asociada a los síntomas observados, pero, en ocasiones, también en áreas que no provocaban síntomas [4,6-9].

**Incluso con dosis relativamente bajas.** Un análisis de la base de datos de farmacovigilancia de la OMS realizado en 2020 identificó 21 informes de hiperostosis asociada a la *isotretinoína* [5]. La mitad de los pacientes tenían menos de 31 años, con una representación igualitaria de hombres y mujeres. En promedio, la duración del tratamiento fue de cuatro meses (rango: 40 días a 5 años), y la mitad de los pacientes estaban tomando menos de 30 mg de *isotretinoína* al día.

**También con otros retinoides.** Se han informado casos de hiperostosis con otros retinoides, como la *acitretina* por vía oral, la *alitretinoína* por vía oral, el *etretinato* por vía oral y la *tretinoína* (no se especificó la vía de administración) [9-12].

Se sabe que la *acitretina*, que se usa principalmente para tratar la psoriasis, expone a los adultos al riesgo de: dolor óseo, articular o muscular; trastornos de la osificación; y estrechamiento o destrucción del espacio intervertebral cervical. Por ejemplo, un hombre de 77 años tratado con *acitretina* por un linfoma cutáneo de células T (micosis fungoide) notificó que había experimentado una rigidez debilitante creciente y dolor en la columna y el lado izquierdo de la cadera durante el transcurso de los tres años del tratamiento. Las imágenes diagnósticas mostraron una osificación extensa en el ligamento longitudinal anterior, que no estaba presente al inicio del tratamiento. Después de suspender la *acitretina*, se lo sometió a una cirugía para extirpar las protuberancias óseas y reemplazar la región afectada de la cadera, aportándole alivio [12].

Los niños tratados con *acitretina* pueden padecer trastornos óseos, como cierre prematuro de la epífisis, hiperostosis esquelética y calcificación extraósea [2,9-11,13].

**También es posible con los retinoides de uso tópico.** Los medicamentos de uso tópico se absorben y entran al torrente sanguíneo en cantidades que varían en gran manera según el paciente y las condiciones de la aplicación. Como resultado, pueden surgir efectos adversos e interacciones farmacológicas en otras partes del cuerpo, con una frecuencia variable [14].

Dado que la *isotretinoína* y la *tretinoína* pueden provocar hiperostosis cuando se consumen por vía oral, es posible que tengan el mismo efecto adverso, bajo ciertas condiciones, cuando se aplican sobre la piel, y también podría ocurrir que los retinoides de uso tópico *adapaleno* y *trifaroteno* provoquen hiperostosis [15]. Nuestra búsqueda bibliográfica no identificó casos de hiperostosis atribuidos a un retinoide de uso tópico.

**Efectos similares a los de la vitamina A.** El mecanismo que induce la hiperostosis no está claro. Al parecer, la actividad osteoblástica anormal en algunas partes del cuerpo podría estar implicada. Además, se sabe que el uso prolongado de retinoides tiene los mismos efectos sobre los huesos que la intoxicación con vitamina A. El efecto de la vitamina A sobre la formación ósea varía según la concentración sanguínea [16,17]. Pero los niveles en la sangre no son un indicador confiable de la cantidad de vitamina A presente en el organismo, ya que casi toda se almacena en el hígado [4,9,16,17].

**En la práctica,** estos datos muestran que los diferentes retinoides pueden provocar hiperostosis, incluso cuando se usan en dosis bajas durante pocas semanas. Cuando los pacientes —sobre todo si son jóvenes— refieren síntomas que sugieren un daño vertebral (o articular), las investigaciones para llegar al diagnóstico deben incluir preguntas sobre el consumo de *isotretinoína*. Suspender el medicamento debería prevenir el empeoramiento de los trastornos óseos y la aparición de complicaciones.

#### Revisión de la literatura hasta el 22 de diciembre de 2022

- Helfgott SM et al. “Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH)” UpToDate. www.uptodate.com accessed 2 January 2023: 37 pages.
- “RCP-Procuta” 8 April 2022 + “RCP-Soriatane” 29 October 2019.
- Prescrire Rédaction “Isotrétinoïne orale” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2023.
- Zhao S et al. “Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis and isotretinoin in cystic acne” BMJ Case Rep 2015; online: 3 pages.
- Tahri D et al. “Correspondence” Joint Bone Spine 2020; 87 (5): 521-522.
- DiGiovanna JJ “Isotretinoin effects on bone” J Am Acad Dermatol 2001; 45 (5): S176-S182.
- Barceló MI et al. “Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in a young woman treated with isotretinoin” Clin Rheumatol 2020; online: 2 pages.
- Pijnenburg L et al. “Cervical myelopathy revealing a unique case of retinoid hyperostosis” Joint Bone Spine 2019; 86 (5): 647-649.
- Pijnenburg L et al. “Correspondence” Joint Bone Spine 2020; 87 (5): 523-524.
- “Acitretin”+“Isotrétinoïn”. In: “Martindale The Complete Drug Reference” The Pharmaceutical Press, London. www.medicinescomplete.com accessed 3 January 2023: 26 pages.
- Prescrire Rédaction “Acitrétine” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2023.
- Gour-Provençal G et al. “Severe acitretin-induced diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: a case report” J Int Med Res 2020; 48 (10): 6 pages.
- US FDA “Full prescribing information-Soriatane” September 2017: 96 pages.
- Prescrire Rédaction “Acné” Premiers Choix Prescrire, updated December 2021: 4 pages.
- Prescrire Rédaction “Rétinoïdes en application cutanée” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2023.
- Henning P et al. “Retinoid receptors in bone and their role in bone remodeling” Front Endocrinol 2015; 6: 13 pages.
- Pazirandeh S et al. “Overview of vitamin A” UpToDate. www.uptodate.com accessed 2 January 2023: 31 pages.

#### Montelukast: pesadillas

Rev Prescrire 2023; 32 (249): 159

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26(4)*

**Tags: Singulari, alergias, antagonista del leucotrieno, asma, problemas psiquiátricos**

El *montelukast* (Singulari y otras marcas) es un antagonista del leucotrieno que se usa por vía oral para tratar el asma [1]. Se sabe que provoca trastornos psiquiátricos [1,2].

En 2022, un equipo de Suecia identificó informes —registrados en la base de datos de farmacovigilancia de la OMS— de pesadillas vinculadas al *montelukast* [3].

Analizaron 1118 informes que contenían información útil sobre la naturaleza de las pesadillas. En el 97% de los casos, el *montelukast*

era el único fármaco sospechoso. La mitad de los informes en los que se evaluó la seriedad del problema se consideraron graves. 111 pacientes tuvieron pensamientos suicidas, 11 intentaron cometer suicidio, y 5 se suicidaron. 45 pacientes fueron hospitalizados. Dos tercios de los informes involucraban a niños, y la mayoría de los casos provenían de la franja etaria de 5 a 10 años.

En la mayoría de los casos, junto con las pesadillas se informaron otros efectos adversos: el más frecuente fue el comportamiento

agresivo en niños de 2 a 10 años, y ansiedad y depresión en los adolescentes y adultos.

En la mitad de los informes, las pesadillas empezaron hasta tres días después de empezar a tomar *montelukast*. En el 90% de los casos en los que se informó el desenlace, las pesadillas se detuvieron de algunos días a algunas semanas después de suspender el *montelukast*, y volvieron en 32 de los 44 pacientes que retomaron el tratamiento. En el caso de un niño, se retomó el tratamiento con *montelukast* tres veces, y las pesadillas volvieron cada vez.

También se analizaron los relatos para describir las pesadillas con más detalle. Algunas de las pesadillas de los niños provocaron un miedo extremo a dormir o a estar solos. Otros experimentaban sonambulismo o hablaban, peleaban o trataban de autolesionarse mientras seguían dormidos. Muchos de ellos, al despertar, permanecían confusos o aterrorizados, y algunos ya no reconocían a sus padres.

### Valproato: evaluación de la exposición paterna y riesgo de alteraciones del neurodesarrollo en niños

AEMPS, 10 de agosto de 2023

<https://www.aemps.gob.es/informa/valproato-evaluacion-de-la-exposicion-paterna-y-riesgo-de-alteraciones-del-neurodesarrollo-en-ninos/>

- Los resultados de un estudio sugieren un aumento del riesgo de alteraciones del neurodesarrollo en niños cuyos padres fueron tratados con valproato, en comparación con otras alternativas, en los tres meses previos a la concepción
- El estudio presenta ciertas limitaciones cuyo impacto en la validez de los resultados aún se desconoce
- El PRAC ha solicitado información adicional a las compañías farmacéuticas para evaluar la robustez de los datos y subsanar los errores detectados con el fin de emitir las conclusiones finales y recomendaciones pertinentes

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa a los profesionales de la salud y a la ciudadanía de que los resultados preliminares del estudio EUPAS34201, sugieren un aumento del riesgo de alteraciones del neurodesarrollo en niños cuyos padres fueron tratados con valproato<sup>1</sup>, en comparación con los padres tratados con otros antiepilépticos (lamotrigina o levetiracetam) en los 3 meses previos a la concepción.

El Comité de Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC, por siglas en inglés) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) está evaluando los resultados de este estudio observacional retrospectivo realizado en varios registros de los países escandinavos (Dinamarca, Noruega y Suecia).

El PRAC ha solicitado información adicional a las compañías farmacéuticas para evaluar la robustez de los datos, tras detectar ciertas limitaciones cuyo impacto en los resultados aún se desconoce.

A la espera de las conclusiones finales, como medida de precaución, la AEMPS recomienda a los profesionales de la salud

En algunos casos, solo se sospechó que el *montelukast* estaba implicado después de haberlo suspendido, cuando las pesadillas se detuvieron. Por ejemplo, un niño sufrió de pesadillas asociadas al *montelukast* durante cinco años, desde los 2 hasta los 7 años.

**En la práctica**, en ocasiones, lleva tiempo identificar un vínculo entre las pesadillas y un medicamento, como ocurrió con el *montelukast*. Al prescribirlo o dispensarlo, es útil advertir a los pacientes y a sus cuidadores que estos trastornos pueden ocurrir. Cuando se presentan pesadillas, es beneficioso para los pacientes recordar que el *montelukast* puede ser responsable y considerar suspenderlo o reemplazarlo.

#### Referencias

1. Prescrire Rédaction “Montelukast” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2023.
2. Prescrire Rédaction “Fiche E19b. Cauchemars médicamenteux” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2023.
3. 2023.
4. Watson S et al. “Montelukast and nightmares: Further characterisation using data from Vigibase” *Drug Saf* 2022; 45 (6): 675-684.

y a los pacientes varones en tratamiento con medicamentos que contienen valproato y sus derivados, tener en cuenta las consideraciones que se indican a continuación.

La AEMPS comunicará cualquier nueva información relevante sobre este asunto.

#### Información para profesionales sanitarios

- Informe a los pacientes varones en tratamiento con valproato de que existe un estudio en marcha que sugiere que el uso de estos medicamentos en los 3 meses previos a la concepción, podría exponer al niño a un posible riesgo de trastornos en el neurodesarrollo.
- Valore la necesidad de implementar medidas anticonceptivas adecuadas.

**Información para pacientes.** Si es usted un hombre o adolescente varón y está en tratamiento con valproato:

- No interrumpa el tratamiento sin hablar previamente con su médico, ya que los síntomas de su enfermedad podrían reaparecer.
- Valore con su médico la necesidad de implementar medidas anticonceptivas eficaces.
- Comuníquelo a su médico si está pensando en tener un hijo.

#### Antecedentes

Los medicamentos que contienen valproato y sus derivados están indicados en el tratamiento de epilepsia y como segunda opción en episodios maníacos del trastorno bipolar.

Los efectos teratogénicos en caso de exposición materna son ampliamente conocidos y existen medidas preventivas para evitar la exposición materna durante el embarazo (ver notas informativas de seguridad publicadas por la AEMPS: MUH (FV), 3/2018 y MUH (FV), 10/2018).

En el año 2018, tras una reevaluación a nivel europeo del balance beneficio/riesgo de estos medicamentos, se solicitó a las

compañías farmacéuticas que realizaran diversos estudios para caracterizar mejor los riesgos asociados al uso de estos medicamentos.

Uno de estos estudios tiene como objetivo evaluar el riesgo de malformación y alteraciones del neurodesarrollo en niños cuyos padres habían sido expuestos a valproato o sus derivados antes de la concepción.

## Interacciones

### Cimetidina. Interacciones importantes del supresor de ácido gástrico cimetidina con otros medicamentos

(*Important Drug Interactions for the Stomach-Acid-Suppressing Drug Cimetidine*)

*Worst Pills, Best Pills*. Agosto de 2023

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26(4)*

**Tags:** acidez gástrica, GERD, inhibidores de los receptores H2 de la histamina, Síndrome de Zollinger-Ellison, alprazolam, amiodarona, cloroquina, diltiazem, duloxetina, flecainida, hidroxycloquina, labetalol, lomitapide, metronidazol, nifedipina, fenitoína, propranolol, quinidina, teofilina, tizanidina, Warfarina, zaleplón, atazanavir, clopidogrel, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, sparsentan

Los pacientes que toman cimetidina (genérico de venta con receta; Tagamet HB y genéricos de venta libre) deben saber que tiene interacciones clínicamente importantes y potencialmente peligrosas con muchos otros medicamentos.

La cimetidina es un supresor de ácido gástrico que la FDA aprobó por primera vez en 1977. Perteneció a la familia de los inhibidores de los receptores H2 de la histamina [1]. La cimetidina está aprobada para el tratamiento de úlceras duodenales y úlceras gástricas benignas, así como de afecciones ocasionadas por un exceso de ácido estomacal (como el síndrome de Zollinger-Ellison) o por un reflujo de ácido desde el estómago (enfermedad por reflujo gastroesofágico). La cimetidina también se puede adquirir sin receta médica para aliviar y prevenir la acidez estomacal relacionada con la indigestión o acidez gástrica [2].

#### Medicamentos cuyos efectos se ven potenciados por la cimetidina

La cimetidina puede inhibir las enzimas hepáticas implicadas en la descomposición de muchos otros medicamentos. Como consecuencia, el uso concomitante (al mismo tiempo) de la cimetidina con estos otros fármacos puede aumentar sustancialmente los niveles de tales medicamentos en la sangre (véanse ejemplos de fármacos orales en el Cuadro 1) [3]. La lista de estos fármacos orales incluye medicamentos para la depresión, trastornos del ritmo cardíaco, hipertensión (presión arterial alta), asma y malaria.

Para algunos de estos medicamentos, el riesgo de intoxicación es tan grande que no se deben tomar concomitantemente con la cimetidina.

#### Algunos de los efectos adversos importantes debidos a interacciones farmacológicas con la cimetidina [6, 7, 8]

**Arritmias mortales.** Cuando algunos medicamentos se toman de forma concomitante con la cimetidina, pueden producir eventos cardiovasculares adversos graves, incluyendo la prolongación del intervalo QT. La prolongación del intervalo QT es un cambio en la actividad eléctrica del corazón que puede provocar una alteración del ritmo cardíaco, denominada torsade de pointes, que puede causar paro cardíaco y muerte súbita. Entre estos medicamentos, se encuentran el citalopram (Celexa), la dofetilida (Tikosyn) y la pimozida (solo genérico).

**Depresión respiratoria.** El uso concomitante de cimetidina con opioides, como la oximorfona (solo genérico), la meperidina (solo genérico) o la morfina (MS Contin), puede aumentar los efectos de esta clase de medicamentos y provocar un mayor riesgo de depresión respiratoria y también del sistema nervioso central.

**Retención urinaria.** Cuando se toma concomitantemente con antidepresivos tricíclicos —incluyendo la amitriptilina (solo genérico), la amoxapina (solo genérico), la desipramina (Nopramin), la doxepina (Silenor) o la imipramina (Tofranil)—, la cimetidina puede aumentar los niveles en sangre de estos medicamentos. El aumento de los niveles en sangre de estos medicamentos puede causar síntomas como visión borrosa, sequedad de boca y retención urinaria (incapacidad para vaciar completamente la vejiga).

#### Medicamentos cuyos efectos se ven disminuidos por la cimetidina

Dado que la cimetidina reduce la cantidad de ácido gástrico, también puede modificar el modo en que se absorben algunos medicamentos y disminuir su eficacia (véase el Cuadro 2). Algunos ejemplos incluyen medicamentos utilizados para tratar las infecciones fúngicas o virales, la hipertensión arterial y la insuficiencia cardíaca, y los fármacos que previenen la agregación plaquetaria.

**Cuadro 1. Ejemplos de medicamentos orales cuyos efectos pueden incrementar con la cimetidina [4, 5]**

Nombre genérico	Marca(s)	Clase de medicamento
alprazolam*	Xanax, Xanax XR	Benzodiazepina
amiodarona**	Pacerone	Medicamento para trastornos del ritmo cardíaco
cloroquina**	solo genérico	Antimalárico
diltiazem**	Cardizem, Cartia XT, Taztia XT, Tiazac	Bloqueador de los canales de calcio
duloxetina***	Cymbalta	Antidepresivo
flecainida	solo genérico	Medicamento para las arritmias
hidroxicloroquina	Plaquenil	Medicamento para la malaria, artritis reumatoide y lupus eritematoso
labetalol	Trandate	Betabloqueante y alfabloqueante
lomitapide***	Juxtapid	Medicamento para bajar el colesterol
metronidazol**	Flagyl	Antibiótico
nifedipina	Procardia,*** Procardia XL**	Bloqueadores de los canales de calcio para la angina de pecho y la hipertensión
fenitoína	Dilantin, Phenytek	Anticonvulsivo
propranolol	Hemangeol, Inderal LA, Innopran XL	Betabloqueante
quinidina**	solo genérico	Medicamento para trastornos del ritmo cardíaco
teofilina**	Elixophyllin, Theo-24	Medicamento para el asma
tizanidina**	Zanaflex	Medicamento para la espasticidad
warfarina	Jantoven	Anticoagulante
zaleplón***	Sonata	Pastilla para dormir (fármaco Z)

\*Designado como No Usar, salvo para el trastorno de pánico, por Worst Pills, Best Pills News

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

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

**Cuadro 2. Ejemplos de medicamentos orales cuya eficacia puede disminuir al interactuar con cimetidina [9]**

Nombre genérico	Marca(s)	Clase de medicamento
atazanavir	Reyataz	Antirretroviral para la infección por VIH
clopidogrel*	Plavix	Antiagregante plaquetario
itraconazol**	Sporanox, Tolsura	Antifúngico
ketoconazol***	solo genérico	Antifúngico
posaconazol	Noxafil	Antifúngico
sparsentan*	Filspari	Antagonista de los receptores de la angiotensina

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

\*\*Designado como No Usar, salvo para micosis profundas, por Worst Pills, Best Pills News

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

## Qué hacer

Si necesita tratamiento con cimetidina, revise todos sus otros medicamentos con su médico para identificar las interacciones farmacológicas potencialmente significativas. Si está tomando un medicamento que interactúa con la cimetidina, es posible que su médico le recomiende suspender o ajustar las dosis, o que le aconseje tomar otro medicamento distinto para su problema. Tenga en cuenta que otros medicamentos no mencionados en este artículo también pueden tener interacciones peligrosas con la cimetidina.

## Referencias

1. Mylan Pharmaceuticals. Label: cimetidine. July 2019. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=06c0a509-026f-44e0-9975-a94a8de51d43&type=display>. Accessed June 6, 2023.
2. Medtech Products. Label: cimetidine (TAGAMET). Accessed May 24, 2023. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=e6401e0a-8612-42e8-bf89-2d67243f28dc&type=display>. Accessed June 6, 2023.
3. Mylan Pharmaceuticals. Label: cimetidine. July 2019. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=06c0a509-026f-44e0-9975-a94a8de51d43&type=display>. Accessed June 20, 2023.
4. IBM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Search term: "Cimetidine." Accessed June 6, 2023.
5. Mylan Pharmaceuticals. Label: cimetidine. July 2019. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=06c0a509-026f-44e0-9975-a94a8de51d43&type=display>. Accessed June 6, 2023.
6. IBM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Search term: "Cimetidine." Accessed June 6, 2023.

7. Medscape. cimetidine (Rx). <https://reference.medscape.com/drug/tagamet-cimetidine-341984#0>. Accessed June 6, 2023.
8. Mylan Pharmaceuticals. Label: cimetidine. July 2019. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?set>

- [id=06c0a509-026f-44e0-9975-a94a8de51d43&type=display](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36811111/). Accessed June 6, 2023.
9. IBM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Search term: "Cimetidine." Accessed June 6, 2023.

Desipramina. **Interacciones del antidepresivo desipramina (Norpramin) con otros medicamentos**  
(*Drug Interactions for the Antidepressant Drug Desipramine [NORPRAMIN]*)  
*Worst Pills, Best Pills*. Septiembre de 2023

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26(4)*

**Tags:** asenapina, azitromicina, clorpromazina, ciprofloxacina, claritromicina, disopiramida, dronedarona, eritromicina, fingolimod, fluconazol, levoketoconazole, nilotinib, ofloxacino, quinidina, solifenacina, sorafenib, tioridazina, venlafaxina, voriconazol, zolmitriptán, bupironam, desvenlafaxina, duloxetina, fluoxetina, hidrocodona, hidromorfona, isocarboxazida, levomilnacipran, linezolid, litio, meperidina, metadona, paroxetina, fenelzina, rasagilina, safinamida, selegilina, sertralina, tramadol, tranilcipromina, ziprasidona

La FDA ha aprobado el medicamento oral desipramina (Norpramin y genéricos) desde 1964 para una única indicación: el alivio de los síntomas de la depresión [1]. Este fármaco pertenece a una clase de medicamentos llamados antidepresivos tricíclicos, que se utilizan habitualmente para tratar a personas que no obtuvieron beneficios con otros antidepresivos o que no los toleraron.

El Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen ha designado a la desipramina como fármaco de Uso Limitado [2]. Los medicamentos de primera elección para los pacientes que necesitan tratamiento farmacológico para la depresión mayor, son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) como el citalopram (Celexa y genéricos) y la fluoxetina (Prozac y genéricos), porque son más seguros y mejor tolerados que otras clases de antidepresivos.

Al igual que otros antidepresivos tricíclicos, la desipramina tiene interacciones clínicamente importantes y potencialmente peligrosas con muchos otros medicamentos y algunos suplementos. Analizamos tres tipos principales de estas interacciones para ayudar a los pacientes que toman desipramina y a sus cuidadores a reconocerlas.

### Riesgo de cardiotoxicidad [3 - 5]

La desipramina puede causar cardiotoxicidad y se debe utilizar con extrema precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares o antecedentes familiares de muerte súbita o alteraciones del ritmo cardíaco.

La mayor evidencia de intoxicación inminente por desipramina es la prolongación del intervalo QT, que es un cambio en la actividad eléctrica del corazón que puede causar una alteración mortal del ritmo cardíaco denominada torsades de pointes, que puede provocar paro cardíaco y muerte súbita.

El riesgo de prolongación del intervalo QT aumenta cuando la desipramina se toma simultáneamente con otros medicamentos utilizados para tratar las alteraciones del ritmo cardíaco, infecciones bacterianas, cáncer, depresión, micosis y psicosis, entre otras enfermedades (véanse ejemplos orales de estos

medicamentos en el Cuadro 1). Algunos de estos medicamentos, en particular la dronedarona (Multaq), el levoketoconazol (Recorlev) y la tioridazina (solo genérico), no se deben tomar simultáneamente con la desipramina debido al aumento sustancial del riesgo de cardiotoxicidad.

### Riesgo de síndrome de la serotonina

En raras ocasiones, se han notificado casos del síndrome de la serotonina —caracterizado por alteraciones de la salud mental (como agitación, confusión y alucinaciones), inestabilidad autonómica (como taquicardia, hipertensión, fiebre alta y sudoración), alteraciones neuromusculares (como temblor y rigidez muscular) o síntomas gastrointestinales (como náuseas, vómitos y diarrea)—, cuando la desipramina se toma sola [8]. El riesgo de que se produzca este trastorno potencialmente mortal aumenta cuando la desipramina se toma de forma concomitante con otros fármacos que, por sí solos, también elevan los niveles de serotonina en el organismo (véase una lista de ejemplos en el Cuadro 2). Estos medicamentos incluyen ciertos opiáceos; litio (Lithobid y genéricos), que se utiliza para tratar el trastorno bipolar; inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), que se utilizan tanto para tratar la depresión como la enfermedad de Parkinson; y otros antidepresivos tricíclicos.

Dado que el riesgo de síndrome de la serotonina aumenta considerablemente cuando la desipramina se toma con algunos de los medicamentos enumerados en el Cuadro 2 —principalmente con el antibiótico linezolid (Zyvox y genéricos), los inhibidores de la MAO y los medicamentos para la enfermedad de Parkinson rasagilina (Azilect y genéricos) y safinamida (Xadago)—, tales medicamentos jamás se deben tomar simultáneamente con la desipramina.

Es importante destacar que el uso simultáneo de la desipramina con el kratom, o el suplemento alimenticio hierba de San Juan, también aumenta el riesgo de síndrome de la serotonina [9].

### Riesgo de sangrado

El uso concomitante de desipramina con los siguientes medicamentos aumenta el riesgo de presentar sangrado:

- Antiinflamatorios no esteroideos, como la aspirina (Bayer Aspirin, Durlaza, Ecotrin, Vazalore y genéricos), el ibuprofeno (Advil, Junior Strength Motrin, Midol Liquid Gels, Motrin IB, TAB-Profen y genéricos) y el naproxeno (Aleve, Anaprox DS, EC-Naprosyn, Naprelan, Naprosyn y genéricos)
- warfarina (Jantoven y genéricos)

**Cuadro 1: Ejemplos de medicamentos orales que pueden aumentar el riesgo de prolongación del intervalo QT cuando se toman concomitantemente con la desipramina [6, 7]**

Nombre genérico	Marca(s)†	Clase de medicamento
asenapina*	Saphris	Antipsicótico
azitromicina*	Zithromax	Antibiótico
clorpromazina*	solo genérico	Antipsicótico
ciprofloxacina*	Cipro	Antibiótico
claritromicina*	solo genérico	Antibiótico
disopiramida*	Norpace	Medicamento para las arritmias
dronedarona**	Multaq	Medicamento para las arritmias
eritromicina	E.E.S., E.E.S. 400, Ery-TAB, Eryc, Eryped, Erythrocin	Antibiótico
ingolimod	Gilenya, Tascenso Odt	Medicamento para la esclerosis múltiple
fluconazol	Diflucan	Antifúngico
levoketoconazole	Recorlev	Medicamento para el síndrome de Cushing
nilotinib	Tasigna	Medicamento para el cáncer
ofloxacino*	solo genérico	Antibiótico
quinidina*	solo genérico	Medicamento para las arritmias
solifenacina*	Vesicare	Medicamento para la vejiga hiperactiva
sorafenib	Nexavar	Medicamento para el cáncer
tioridazina**	solo genérico	Antipsicótico
venlafaxina*	Effexor XR	Antidepresivo inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN)
voriconazol	Vfend	Antifúngico
zolmitriptán*	Zomig	Triptán para la migraña

† Los productos combinados de marca que contienen otros ingredientes activos fueron excluidos.

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

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

**Cuadro 2: Ejemplos de medicamentos orales que aumentan el riesgo de padecer el síndrome de la serotonina cuando se toman concomitantemente con la desipramina [10, 11]**

Nombre genérico	Marca(s)†	Clase de medicamento
bupiriona*	solo genérico	Ansiolítico
desvenlafaxina*	Pristiq	Antidepresivo inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina
duloxetina**	Cymbalta	Antidepresivo inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina
fluoxetina*	Prozac	Antidepresivo inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina
hidrocodona	Hysingla ER	Opiáceo
hidromorfona	Dilaudid	Opiáceo
isocarboxazida*	Marplan	Inhibidor de la MAO
levomilnacipran*	Fetzima	Antidepresivo inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina
linezolid	Zyvox	Antibiótico
litio*	Lithobid	Medicamento para el trastorno bipolar
meperidina*	solo genérico	Opiáceo
metadona*	Methadose	Opiáceo para el dolor y para el trastorno por abuso de opioides
paroxetina*	Paxil	Antidepresivo inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina
fenelzina*	Nardil	Inhibidor de la MAO
rasagilina*	Azilect	Medicamento para la enfermedad de Parkinson
safinamida	Xadago	Medicamento para la enfermedad de Parkinson
selegilina*	Emsam, Zelapar	Inhibidor de la MAO
sertralina*	Zoloft	Antidepresivo inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina
tramadol**	Conzip, Qdolo	Opiáceo
tranilcipromina*	Parnate	Inhibidor de la MAO
ziprasidona**	Geodon	Antipsicótico

† Los productos combinados de marca que contienen otros ingredientes activos fueron excluidos., \*Designado como Uso Limitado por Worst Pills, Best Pills News, \*\*Designado como No Usar por Worst Pills, Best Pills News

## Qué hacer

Si necesita tomar desipramina para tratar la depresión, comparta con su médico la lista de todos sus medicamentos y suplementos para evitar posibles interacciones. Si está tomando un medicamento que interactúa con la desipramina, su médico puede pedirle que suspenda o que ajuste las dosis. Por otra parte, su médico puede pedirle que tome otro antidepresivo u otro medicamento en lugar del medicamento con el que interactúa. No tome desipramina ni ningún otro antidepresivo tricíclico simultáneamente con los inhibidores de la MAO, o en los 14 días siguientes a la interrupción del tratamiento con estos medicamentos [12].

No interrumpa bruscamente el tratamiento con desipramina, ya que podría provocarle síntomas de abstinencia (incluyendo dolor de cabeza, malestar general y náuseas). Tenga en cuenta que otros medicamentos no mencionados en este artículo también pueden interactuar con la desipramina.

No beba alcohol mientras esté tomando desipramina, ya que hacerlo puede aumentar los efectos del alcohol y los efectos adversos relacionados.

## Referencias

- Validus Pharmaceuticals LLC. Label: desipramine (NORPRAMIN). January 2021. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=70b562ea-9f21-4e4a-b3ed-0590b2892f6a&type=display>. Accessed July 12, 2023.
- Drug profile: desipramine (NORPRAMIN). January 2023. <https://www.worstpills.org/monographs/view/62>. Accessed July 12, 2023.
- Validus Pharmaceuticals LLC. Label: desipramine (NORPRAMIN). January 2021. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=70b562ea-9f21-4e4a-b3ed-0590b2892f6a&type=display>. Accessed July 12, 2023.
- IBM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Search term: “desipramine.” Accessed July 12, 2023.
- Hirsch M, Birnbaum RJ. Tricyclic and tetracyclic drugs: Pharmacology, administration, and side effects. *UpToDate*. November 7, 2022.
- IBM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Search term: “desipramine.” Accessed July 12, 2023.
- Validus Pharmaceuticals LLC. Label: desipramine (NORPRAMIN). January 2021. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=70b562ea-9f21-4e4a-b3ed-0590b2892f6a&type=display>. Accessed July 12, 2023.
- Validus Pharmaceuticals LLC. Label: desipramine (NORPRAMIN). January 2021. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=70b562ea-9f21-4e4a-b3ed-0590b2892f6a&type=display>. Accessed July 12, 2023.
- Wolters Kluwer Lexicomp. Drug interactions. <https://www.wolterskluwer.com/en/solutions/lexicomp>. Search term: “desipramine.” Accessed July 12, 2023.
- IBM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Search term: “desipramine.” Accessed July 12, 2023.
- Validus Pharmaceuticals LLC. Label: desipramine (NORPRAMIN). January 2021. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=70b562ea-9f21-4e4a-b3ed-0590b2892f6a&type=display>. Accessed July 12, 2023.
- Validus Pharmaceuticals LLC. Label: desipramine (NORPRAMIN). January 2021. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=70b562ea-9f21-4e4a-b3ed-0590b2892f6a&type=display>. Accessed July 12, 2023.

## Diltiazem + un anticoagulante de acción directa: hemorragias graves

*Rev Prescrire* 2023; 32 (250): 189

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2023; 26(4)

**Tags:** apixabán, Eliquis, edoxaban, Lixiana, rivaroxaban, Xarelto, dabigatran, Pradaxa, CYP3A4, citocromo P 450

Un estudio con financiamiento público, publicado en 2022, usó los datos de una organización de EE UU que provee atención médica para investigar la asociación entre el uso simultáneo de un anticoagulante de acción directa + *diltiazem* (bloqueador del canal de calcio) y el riesgo de hemorragias graves [1]. El *diltiazem* es un inhibidor de la glucoproteína P y, por tanto, puede causar una exposición excesiva a los sustratos de la glucoproteína P, como el *apixabán* (Eliquis), el *edoxabán* (Lixiana), el *rivaroxabán* (Xarelto) y el *dabigatran* (Pradaxa) [2]. El *diltiazem* también inhibe la isoenzima CYP3A4 del citocromo P 450, lo que puede provocar una exposición excesiva a los medicamentos que son metabolizados por esta isoenzima, como el *apixabán* y el *rivaroxabán* [2].

Este estudio incluyó a 4544 adultos con fibrilación auricular que recibieron una prescripción para un anticoagulante de acción directa por primera vez entre 2019 y 2020: en 2373 casos, fue de *apixabán*; en 1583 casos de *rivaroxabán*; y en 588

casos de *dabigatran*. La mitad de los pacientes recibió seguimiento durante más de seis meses tras el inicio del tratamiento con el anticoagulante.

El 15% de los pacientes estaba tomando *diltiazem* al inicio del tratamiento con el anticoagulante de acción directa. Un 5% adicional empezó a tomar *diltiazem* durante el período de seguimiento.

En los pacientes que tomaban *rivaroxabán*, el uso simultáneo de *diltiazem* casi duplicó el riesgo de padecer hemorragias graves (por ejemplo, hemorragia intracraneal): razón de riesgos ajustada (aHR) 2,1; intervalo de confianza 95% (IC95) 1,0-4,2. En los pacientes que tomaban *apixabán*, el uso simultáneo de *diltiazem* casi triplicó este riesgo (aHR 3,1; IC95 1,5-3,3).

El resultado del grupo de quienes tomaban *dabigatran*, que era mucho más pequeño, es demasiado impreciso (IC95 0,03-2,00) para determinar si también acarrea este riesgo.

En el 86% de los casos, las dosis de los anticoagulantes de acción directa que recibieron los pacientes eran las que se recomiendan en la información completa para la prescripción que está disponible en EE UU, tomando en cuenta la función renal de los pacientes.

A comienzos de 2023, en Francia y Europa, los RCP de las especialidades farmacéuticas que contenían *diltiazem*, *edoxabán* o *rivaroxabán* no mencionaban el riesgo de interacción entre estos anticoagulantes y el *diltiazem*. Los del *apixabán* describían una interacción débil, ya que el *diltiazem* no se considera un inhibidor potente de la isoenzima CYP3A4 o de la glucoproteína P [2-4].

**En la práctica**, la potencia de un inhibidor enzimático es un concepto relativo. Si un paciente está tomando un anticoagulante de acción directa, como *apixabán* o

*rivaroxabán*, se debe ejercer precaución cuando se considera añadir *diltiazem* o cualquier otro inhibidor enzimático, sobre todo debido a que no se puede evaluar el nivel de anticoagulación usando la INR, como sucede con los antagonistas de la vitamina K.

#### Referencias

1. Xu Y et al. "Concomitant use of diltiazem with direct oral anti coagulants and bleeding risk in atrial fibrillation" *J Am Heart Assoc* 2022; 11: 36 pages.
2. Prescrire Rédaction "Inhibiteurs calciques" Interactions Médicamenteuses Prescrire 2023.
3. European Commission "SmPC-Eliquis" 17 February 2022 + "SmPC-Xarelto" 27 August 2021 + "SmPC-Lixiana" 3 December 2021.
4. ANSM "RCP-Tildiem" 2 November 2021.

### Efecto de la combinación de diuréticos, inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona y antiinflamatorios no esteroideos o metamizol (triple whammy) en la hospitalización por lesión renal aguda: Un estudio anidado de casos y controles. (Effect of the combination of diuretics, renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors, and non-steroidal anti-inflammatory drugs or metamizole (triple whammy) on hospitalisation due to acute kidney injury: A nested case-control study).

Calvo, DM, Saiz, LC, Leache, L, et al.

*Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2023; 32(8): 898-909. doi:10.1002/pds.5621

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26(4)*

**Tags:** AINE, SRAA, lesión renal aguda, insuficiencia renal aguda, diuréticos, interacciones de los diuréticos

#### Resumen

**Objetivo.** El uso concomitante de diuréticos, inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o metamizol, conocido como "triple whammy" (TW), se ha asociado con un mayor riesgo de lesión renal aguda (LRA). Sin embargo, aún existe incertidumbre sobre su impacto en la hospitalización y la mortalidad. El objetivo del estudio fue analizar la asociación entre la exposición a TW y el riesgo de hospitalización por LRA, la mortalidad por cualquier causa y la necesidad de tratamiento renal sustitutivo (TRS).

**Métodos.** Se realizó un estudio de casos y controles anidado en una cohorte de adultos expuestos a al menos un diurético o inhibidor del SRAA entre 2009 y 2018 que estuviera incluido en la Base de Datos de Investigación Farmacoepidemiológica para Sistemas Públicos de Salud (BIFAP). Los pacientes hospitalizados por LRA entre 2010 y 2018 (casos) se emparejaron con hasta 10 pacientes de la misma edad, sexo y

región de España que no hubieran sido hospitalizados por LRA en la fecha de hospitalización por LRA del caso de emparejamiento (controles). La asociación entre la exposición a TW frente a la no exposición a TW y las variables de resultado se analizó mediante modelos de regresión logística.

**Resultados.** Se incluyeron 480.537 participantes (44.756 casos y 435.781 controles) (edad media: 79 años). El riesgo de hospitalización por LRA fue significativamente mayor entre los expuestos a TW [odds ratio ajustada (aOR) 1,36; intervalo de confianza del 95% (IC 95%): 1,32-1,40], siendo mayor con la exposición actual (aOR 1,60; IC 95%: 1,52-1,69) y prolongada (aOR 1,65; IC 95%: 1,55-1,75). No se encontró ninguna asociación significativa con la necesidad de TRS. Inesperadamente, la mortalidad fue menor en los expuestos a TW (aOR 0,81; IC 95%: 0,71-0,93), lo que podría deberse a otras causas.

**Conclusión.** Cuando se utilizan concomitantemente diuréticos, inhibidores del SRAA y AINE o metamizol, especialmente en pacientes de riesgo como los ancianos se debe aumentar la vigilancia.

### Ibuprofeno + codeína en el mismo comprimido: efectos adversos renales y gastrointestinales mortales

*Rev Prescrire* 2023; 32 (250): 188

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26(4)*

**Tags:** AINE, acidosis tubular renal, perforación gastrointestinal, hemorragia digestiva, interacciones de los AINE, paracetamol

- Aumentar la dosis de esta combinación de analgésicos —en respuesta la dependencia y la tolerancia a la codeína— provoca una sobredosis de *ibuprofeno*, con un riesgo de acidosis tubular renal y perforación gastrointestinal o

hemorragia digestiva. Los comprimidos que combinan *ibuprofeno* (un antiinflamatorio no esteroide [AINE]) con *codeína* (un analgésico opioide) se comercializan en varios países de la UE [1]. Esta combinación no es más eficaz que el *ibuprofeno* solo, pero expone a los pacientes a más efectos adversos [2]. Según el resumen de las características del producto francés (RCP), "se debería usar la dosis

*mínima eficaz con la duración más breve posible*”, sin sobrepasar los 1200 mg de *ibuprofeno* y los 180 mg de *codeína* por día [1].

En septiembre de 2022, el Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) aprobó que se añadiera, en los RCP y en los prospectos de los productos que contienen estos dos fármacos, la advertencia de que se han notificado casos de hipopotasemia y, en ocasiones, acidosis tubular renal mortal en los pacientes que habían tomado la combinación de *ibuprofeno* + *codeína* por períodos prolongados y en dosis más altas a las recomendadas.

Por lo general, estos efectos adversos se identificaron en los pacientes que presentaban una disminución en el estado de conciencia y debilidad generalizada. Se pueden atribuir a una sobredosis de *ibuprofeno* en los pacientes que aumentan la dosis que consumen de la combinación, a menudo por la dependencia y la tolerancia a la *codeína*. En este contexto, también se han informado otros efectos adversos conocidos de los AINE, como insuficiencia renal, perforación gastrointestinal, hemorragia digestiva y anemia grave [3-6].

En algunos países europeos, los productos que combinan *ibuprofeno* + *codeína* están disponibles sin prescripción. Por esta razón, el PRAC ha recomendado que todos los productos afectados estén disponibles solo bajo receta en todos los estados miembro [3].

### Parafina blanda y oxígeno: riesgo de quemaduras

*Rev Prescrire* 2023; 32 (251): 217

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2023; 26(4)

**Tags: problemas de disponibilidad, lubricantes, quemaduras, óxido nitroso**

A finales de 2022, un centro regional de farmacovigilancia francés informó que una enfermera se sorprendió al descubrir que una pomada nasal que usaba para un paciente que recibía oxígeno contenía parafina blanda [1].

Los resúmenes de las características del producto franceses (RCP) del oxígeno de uso médico indican que “*el oxígeno es un oxidante: permite y acelera la combustión. El grado de incompatibilidad entre un material y el oxígeno depende de la presión con la que se use el gas*”. Estos RCP señalan que los materiales que presentan un mayor riesgo de ignición en presencia del oxígeno son los materiales combustibles como las pomadas y los lubricantes, y los materiales orgánicos como los textiles, la madera, el papel o el plástico. Estos materiales se pueden encender espontáneamente o al estar cerca de una llama, una chispa o un cigarrillo encendido, o si la presurización rápida causa un aumento súbito de la temperatura del gas (compresión “adiabática”). Lo mismo aplica a la mezcla equimolar de *óxido nitroso* + *óxido* (Kalinox, Entonox u otras marcas) [2].

**En la práctica**, la combinación de *codeína* e *ibuprofeno* o *paracetamol* conlleva un riesgo de sobredosis de *ibuprofeno* o *paracetamol* si el paciente se vuelve dependiente a la *codeína*. Cuando se considera un tratamiento que combina la *codeína* con otro analgésico, es útil hablar con el paciente sobre la duración planeada del tratamiento y los riesgos asociados al aumento de la dosis. Otra opción es optar por el uso de  *morfina* en la dosis mínima eficaz, ya que los riesgos de la *codeína* no son inferiores a los de la  *morfina*. Si le solicitan una combinación de *codeína* + *ibuprofeno* o *paracetamol* muchas veces, es útil plantear al paciente el problema de la dependencia a la *codeína* y estar preparado para negarse a prescribir o dispensar el medicamento cuando se percibe que el paciente está en riesgo.

### Referencias

1. ANSM “RCP+notice-Antarène Codéine” 21 April 2021.
2. “Ibuprofène + codéine (Antarène Codéine<sup>o</sup>). Guère plus efficace que l’ibuprofène seul, davantage de risques” *Rev Prescrire* 2011; 31 (332): 417.
3. EMA “Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 26-29 September 2022” 30 September 2022: 6 pages.
4. EMA “Recommendations for update of the product information - PRAC recommendations on signals. Adopted at the 26-29 September 2022 PRAC meeting” 24 October 2022: 3 pages.
5. ANSM “Codéine-ibuprofène (Antarène Codéine): risque d’atteintes rénales, gastrointestinales et métaboliques, graves, d’évolution parfois fatale, en cas d’abus et de dépendance à l’Antarène Codéine - lettre aux professionnels de santé” January 2023: 2 pages.
6. “AINS” Interactions Médicamenteuses *Prescrire* 2023.

La pomada nasal del informe mencionado arriba (Bactroban), que se usa para eliminar al *Staphylococcus aureus*, contiene parafina blanda como excipiente. Sin embargo, el RCP francés no advierte a los usuarios sobre el riesgo de quemaduras en los pacientes que reciben oxígeno [2].

**En la práctica**, antes de prescribir, dispensar o administrar un producto de uso tópico a un paciente que recibe oxígeno, es prudente analizar su composición y asegurarse de que no contenga parafina u otra sustancia que contenga grasas o aceites. Si ese es el caso, de ser posible, es mejor elegir un producto alternativo que no contenga estos ingredientes [3].

### Referencias

1. CRPV Nord-Pas-de-Calais “A suivre” Brèves de Pharmaco Addictovigilance October 2022: 4.
2. ANSM “RCP-Bactroban” 22 July 2022 + “RCP-Oxygène médical Air Liquide santé France” 31 March 2021 + “RCP-Kalinox” 27 November 2022.
3. *Prescrire* Editorial Staff “Queries and comments: soft paraffin: what are the risks?” *Prescrire Int* 2013; 22 (143): 279.

**Uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones y Palbociclib entre pacientes con cáncer de mama***(Concomitant Use of Proton Pump Inhibitors and Palbociclib Among Patients With Breast Cancer)*

Ju-Eun Lee, MS, PharmD1; Sun-Hong Kwon, PhD1; Swan Kwon, PharmD1; et al

*JAMA Netw Open*, 21 de julio de 2023doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.24852, <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2807485>Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26(4)***Tags:** interacciones de IBP, tratamiento antineoplásico e IBP, palbociclib**Resumen****Importancia.** Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) se usan con frecuencia para aliviar los síntomas del tracto gastrointestinal, pero su acción inhibitoria de la acidez afecta negativamente a la biodisponibilidad y los resultados clínicos de los fármacos que se administran concomitantemente por vía oral.**Objetivo.** Identificar los resultados clínicos en las pacientes con cáncer de mama avanzado que utilizan concomitantemente IBP y palbociclib.**Diseño, entorno y participantes.** Este estudio retrospectivo de cohortes utilizó datos de facturas que se presentaron en Corea del Sur (a nivel nacional) entre el 1 de noviembre de 2016 y el 31 de julio de 2021. Se identificaron pacientes con cáncer de mama que recibieron palbociclib entre el 1 de noviembre de 2017 y el 31 de julio de 2020. Las pacientes cuyas prescripciones de palbociclib e IBP se solaparon en al menos un 33% se incluyeron en el grupo de “IBP concomitante”. Las pacientes que nunca recibieron IBP durante el período de tratamiento con palbociclib se incluyeron en un grupo de “IBP no concomitante”. Las pacientes se seleccionaron mediante emparejamiento de puntuación de propensión 1:3 para los análisis.**Exposiciones.** Uso concomitante de IBP con palbociclib.**Medidas y resultados principales.** Tiempo hasta la progresión y la muerte. Estos resultados se presentaron como supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) y se analizaron mediante el método de Kaplan-Meier y la prueba de log-rank. Se utilizó la regresión de riesgos proporcionales de Cox para estimar el cociente de riesgos (CR o Hazard ratio) del uso concomitante de IBP asociado con la SLP clínica y/o la SG.**Resultados.** Se incluyeron 344 mujeres en el grupo de IBP concomitante y 966 en el grupo de IBP no concomitante. De las 1.310 pacientes identificadas tras el emparejamiento, 1.108 (84,6%) tenían más de 50 años; 1.111 (84,8%) recibieron tratamiento con letrozol y anastrozol (endocrino sensibles); y 199 (15,2%) con fulvestrant (endocrino resistentes). La mediana de la SLP clínica en el grupo de IBP concomitante fue más corta que la del grupo de IBP no concomitante (25,3 [IC 95%, 19,6-33,0] frente a 39,8 [IC 95%, 34,9 a no aplicable] meses;  $p < 0,001$ ), y el CR fue de 1,76 (IC 95%, 1,46-2,13). El uso concomitante de IBP también se asoció a una SG más corta (CR, 2,71 [IC del 95%, 2,07-3,53]). Tanto la SLP clínica como la SG en el grupo de IBP concomitantes fueron sistemáticamente deficientes en los pacientes que recibieron tratamiento endocrino-sensible y endocrino-resistente.**Conclusiones y relevancia.** Estos hallazgos sugieren que el uso concomitante de IBP con palbociclib puede impedir que se obtengan todos los beneficios terapéuticos de palbociclib en pacientes con cáncer de mama.**Avances insuficientes contra las enfermedades hepáticas provocadas por los productos que combinan paracetamol y opiáceos***(Insufficient Progress Against Liver Disease From Acetaminophen/Opioid Combination Products)**Worst Pills, Best Pills*. Julio de 2023Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26(4)***Tags:** opiáceos, acetaminofén, lesión hepática, insuficiencia hepática

El paracetamol o acetaminofén (Tylenol) es el analgésico más utilizado en el mundo. En EE UU está aprobado tanto como medicamento de venta con receta como de venta libre. La dosis segura varía de una persona a otra, debido a factores como la edad, la alimentación y la cantidad de alcohol consumida. Sin embargo, el paracetamol puede causar daños hepáticos debido al estrecho margen de seguridad entre su efecto terapéutico y su toxicidad. Cada año, el paracetamol ocasiona 2.600 hospitalizaciones y 500 muertes en EE UU; la mitad de ellas son sobredosis no intencionadas. Es la causa más frecuente de trasplante de hígado [1].

Durante años, los analgésicos de venta con receta que contienen paracetamol y opiáceos han sido motivo de especial preocupación. En enero de 2011, tras años de ponderar medidas reguladoras, la FDA limitó la cantidad de paracetamol en los medicamentos de venta con receta —incluyendo en los productos combinados con opiáceos— a 325 mg por comprimido; los

fabricantes debían cumplir esta medida antes de marzo de 2014 [2]. La agencia también exigió cambios en el etiquetado/ficha técnica —incluyendo una advertencia de caja negra sobre la posibilidad de lesiones hepáticas graves— en la información para la prescripción de los medicamentos de venta con receta que tuvieran paracetamol [3].

Un estudio publicado en 2023 en la revista *Journal of the American Medical Association* (Revista de la Asociación Médica Estadounidense o JAMA) evaluó los efectos del mandato de la FDA [4] y comparó las probabilidades de hospitalización por intoxicación con paracetamol y opiáceos, y el porcentaje de casos de insuficiencia hepática aguda por la combinación de paracetamol y opiáceos, antes y después del dictamen de la agencia. El estudio reveló que la limitación de la cantidad de paracetamol en los productos combinados a 325 mg por comprimido, y la advertencia de caja negra, se asociaron a disminuciones significativas y sostenidas tanto de la tasa anual de hospitalizaciones por intoxicación con paracetamol y opiáceos, como de la proporción anual de casos de insuficiencia

hepática aguda relacionados con la intoxicación por paracetamol y opiáceos [5]. Sin embargo, las disminuciones fueron menores de lo que cabía esperar. El estudio no pudo determinar si los descensos se debían a la limitación en la dosis, a las advertencias de caja negra, o a ambas cosas.

Además, el mandato no contemplaba el uso de paracetamol solo, sin combinarlo con otras sustancias. Antes del mandato, las probabilidades de hospitalización por intoxicación con paracetamol solo habían disminuido, pero, de forma preocupante, el mandato se asoció con un aumento de las probabilidades de hospitalización por toxicidad hepática [6].

Cada semana, decenas de millones de estadounidenses consumen productos que contienen paracetamol. Aunque las medidas de la FDA han contribuido a reducir la frecuencia de daño hepático por productos combinados de paracetamol y opiáceos, aún queda trabajo por hacer [7]. La seguridad del paracetamol puede mejorar si se reduce la cantidad que se consume. Sin embargo, otros analgésicos también suponen riesgos, como hemorragias gastrointestinales y daños renales provocados por los antiinflamatorios no esteroideos y la aspirina. El desarrollo de

alternativas más seguras y eficaces puede ser el mejor camino a seguir [8].

## Referencias

1. Agrawal S, Khazaeni B. Acetaminophen toxicity. February 12, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441917/>. Accessed May 8, 2023.
2. Prescription drug products containing acetaminophen: actions to reduce liver injury from unintentional overdose. *Fed Regist.* 2011;76:2691-2697. <https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2011-01-14/html/2011-709.htm>. Accessed May 8, 2023.
3. *Ibid.*
4. Orandi BJ, McLeod C, MacLennan PA, et al. Association of FDA mandate limiting acetaminophen (paracetamol) in prescription combination opioid products and subsequent hospitalizations and acute liver failure. *JAMA.* 2023;239(9):735-744. doi:10.1001/jama.2023.1080.
5. *Ibid.*
6. *Ibid.*
7. Ghany MG, Watkins PB. Moving the needle to reduce acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity. *JAMA.* 2023;239(9):713-715. doi:10.1001/jama.2023.1002.
8. *Ibid.*

## Precauciones

### Inicio demasiado abrupto del tratamiento con alopurinol: reacciones cutáneas graves

*Rev Prescrire* 2023; 32 (251): 216

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2023; 26(4)

#### Tags: Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica, nefropatía crónica

En 2022, un estudio examinó el riesgo de reacciones cutáneas graves, como necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson, en pacientes que acababan de empezar el tratamiento con *alopurinol*. Se basó en datos de hospitales y de prescripciones emitidas en la provincia de Ontario, Canadá, durante el período de 2008-2019 [1]. Se incluyó a alrededor de 47.000 pacientes que habían recibido una primera prescripción de *alopurinol*: todos eran mayores de 65 años y tenían una nefropatía crónica (tasa de filtrado glomerular estimada menor a 60 ml/min por 1,73 m<sup>2</sup>), pero no se dializaban ni se habían sometido a un trasplante.

Durante los 180 días después de la primera prescripción del *alopurinol*, el riesgo de una visita hospitalaria debido a una reacción cutánea grave fue mayor en los pacientes que habían empezado el tratamiento con *alopurinol* con una dosis diaria superior a los 100 mg (4 por cada 1000 pacientes) que entre los que habían empezado con una dosis diaria de 100 mg o menos (1,8 por cada 1000 pacientes), es decir, un cociente de riesgo ponderado de 2,3 con un intervalo de confianza de 95% de 1,5 a

3,4. También hubo un aumento estadísticamente significativo en el riesgo de hospitalización por todas las causas [2].

Los autores no informaron específicamente los resultados de los pacientes que empezaron el tratamiento con *alopurinol* en una dosis diaria de 50 mg o menos [2].

**En la práctica**, el *alopurinol* es la primera elección cuando se toma la decisión de usar un hipouricémico [2]. Debido al riesgo de reacciones de hipersensibilidad graves, es recomendable iniciar el tratamiento con *alopurinol* en dosis bajas y aumentarlas gradualmente, sobre todo en los pacientes con insuficiencia renal [2]. Además, se debe monitorear la tasa de filtrado glomerular y las interacciones farmacológicas que podrían afectar la función renal.

## Referencias

1. Bathini L et al. "Initiation dose of allopurinol and the risk of severe cutaneous reactions in older adults with CKD: a population-based cohort study" *Am J Kidney Dis* 2022; 80 (6): 730-739.
2. Prescrire Rédaction "Hypo-uricémiant en prévention des récives de crises de goutte. Quand les crises sont trop fréquentes, faute de mieux, allopurinol malgré ses risques d'hyper sensibilité grave" *Rev Prescrire* 2022; 42 (464): 438-443.

**Aumento dependiente de la dosis del riesgo de enfermedad inflamatoria intestinal tras la exposición a antibióticos de amplio espectro: Un estudio de población nacional en Corea.** (*A dose-dependent increase in the risk of inflammatory bowel disease after exposure to broad-spectrum antibiotics: A national population study in Korea*).

Oh SJ, Kim HJ, Lee CK; Big Data Research Group (BDRG) of the Korean Society of Gastroenterology.

*Aliment Pharmacol Ther.* 2023 Jul;58(2):191-206. doi: 10.1111/apt.17542

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26(4)*

**Tags:** inflamación intestinal, antibióticos de amplio espectro

**Resumen**

**Antecedentes:** La asociación entre el uso de antibióticos y el riesgo de enfermedad inflamatoria intestinal (EII), especialmente entre los adultos, sigue sin estar clara. Además, hay pocos datos recabados en los países no occidentales.

**Objetivos:** Investigar la asociación y las relaciones dosis-respuesta entre el uso de antibióticos y el riesgo posterior de EII en todas las edades

**Métodos:** Este análisis de casos y controles basado en la población utilizó la información contenida en la base de datos del Servicio Nacional de Seguros de Salud de Corea (2004-2018). Se compararon 68,633 pacientes con EII de nueva aparición con controles emparejados (n = 343.165) utilizando un análisis de regresión logística condicional multivariable. También estudiamos la relación dosis-respuesta utilizando análisis de regresión no lineal, y analizamos por separado el riesgo de EII de inicio en la infancia (edad  $\leq 14$  años) después de la exposición a antibióticos en los primeros años de vida.

**Resultados:** La edad media en el momento del diagnóstico fue de  $45,2 \pm 16,8$  años. Las prescripciones de antibióticos entre 2 y 5 años antes del diagnóstico aumentaron significativamente las probabilidades de desarrollar EII (odds ratio [OR] ajustada, 1,24; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,21-1,27). Además, el análisis de sensibilidad reveló un riesgo elevado hasta 9 años antes del diagnóstico. Los antibióticos de amplio espectro aumentaron el riesgo de EII, independientemente de la gastroenteritis. Se observó una clara relación dosis-respuesta con independencia del subtipo de EII y de la población de estudio (todos  $p < 0,001$ ). Además, la exposición a antibióticos durante el primer año de vida se relacionó con el riesgo de EII de inicio en la infancia (OR, 1,51; IC 95%: 1,25-1,82).

**Conclusiones:** Los antibióticos de amplio espectro aumentaron de forma dependiente de la dosis el riesgo de EII en la población coreana. Estos hallazgos aportan una buena base epidemiológica para considerar el uso de antibióticos como un factor de riesgo significativo para la EII en diferentes entornos ambientales.

**Relación entre el uso de anticonceptivos y el desarrollo de embolia pulmonar: una revisión sistemática** (*Relação do uso de anticoncepcionais com o desenvolvimento da embolia pulmonar: uma revisão sistemática*).

Lena, A. P., Brito, R. O., & Paglia, B. A. R

*Brazilian Journal of Health Review*, 2023; 6(4), 15442–15459.

<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/61594/44390> (de libre acceso en portugués)

<https://doi.org/10.34119/bjhrv6n4-116>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26(4)*

**Tags:** tromboembolismo venoso, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar

**Resumen**

El tromboembolismo venoso (TEV) incluye la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP). Los trombos, que se suelen originar en el sistema venoso profundo, acaban formando componentes sanguíneos de volumen anormal dentro de los vasos, en los que interviene una combinación de factores vasculares, celulares y humorales del torrente sanguíneo, y pueden circular por las arterias o venas y acabar obstruyendo la arteria pulmonar, bloqueando el flujo de

sangre a los pulmones. Los anticonceptivos orales se utilizan para evitar la concepción. Cuando se asocian a factores de riesgo, ya sean congénitos o adquiridos, favorecen los factores etiopatogénicos esenciales para el desarrollo de la trombosis venosa profunda. La asociación entre el uso de anticonceptivos orales combinados y el aumento del riesgo de trombosis venosa profunda es de gran interés médico y ha sido demostrada por diversos estudios epidemiológicos. En este caso, el presente estudio profundiza en la presencia de los anticonceptivos y sus factores de riesgo para el desarrollo de embolia pulmonar.

**Aspirina en dosis bajas y riesgo de ictus y hemorragia intracerebral en ancianos sanos: Análisis secundario de un ensayo clínico aleatorizado.** (*Low-Dose Aspirin and the Risk of Stroke and Intracerebral Bleeding in Healthy Older People: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial*)

Cloud GC, Williamson JD, Thao LTP, et al.

*JAMA Netw Open.* 2023;6(7):e2325803. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.25803 (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26(4)*

**Tags:** aspirina, prevenir el ictus, prevenir accidente cerebrovascular, hemorragia cerebral

**Resumen**

**Importancia.** La aspirina a dosis bajas se ha utilizado ampliamente para la prevención primaria y secundaria del ictus. En los individuos de edad avanzada no se ha establecido el

equilibrio entre la reducción potencial de los accidentes cerebrovasculares isquémicos y el aumento de la hemorragia intracraneal.

**Objetivo.** Establecer los riesgos de ictus isquémico y hemorragia intracraneal entre personas mayores sanas que reciben diariamente dosis bajas de aspirina.

**Diseño, entorno y participantes.** Este análisis secundario del ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo Aspirin in Reducing Events in the Elderly (ASPREE) en el que se administraron dosis bajas diarias de aspirina se llevó a cabo entre personas residentes en la comunidad que vivían en Australia o EE UU. Los participantes eran adultos mayores sin enfermedad cardiovascular sintomática. El reclutamiento tuvo lugar entre 2010 y 2014, y se dio seguimiento a los participantes durante una mediana (IQR) de 4,7 (3,6-5,7) años. Este análisis se completó entre agosto de 2021 y marzo de 2023.

**Intervenciones.** Aspirina diaria de 100 mg con recubrimiento entérico o placebo equivalente.

**Medidas y resultados principales.** El ictus y la etiología del ictus fueron los resultados secundarios predeterminados y se presentan desde el punto de vista de la prevención del ictus inicial o de la hemorragia intracraneal. Los resultados se evaluaron mediante la revisión de las historias clínicas.

**Resultados.** Entre 19.114 adultos mayores (10.782 mujeres [56,4%]; mediana [IQR] de edad, 74 [71,6-77,7] años), 9.525 individuos recibieron aspirina y 9.589 individuos recibieron placebo. La aspirina no produjo una reducción estadísticamente significativa de la incidencia de ictus isquémico (cociente de riesgos [CR], 0,89; IC 95%, 0,71-1,11). Sin embargo, se observó un aumento estadísticamente significativo de la hemorragia intracraneal entre los individuos asignados a aspirina (108 individuos [1,1%]) en comparación con los que recibieron placebo (79 individuos [0,8%]; HR, 1,38; IC 95%, 1,03-1,84). Esto se debió a un aumento de la combinación de hemorragia subdural, extradural y subaracnoidea entre los tratados con aspirina en comparación con placebo (59 individuos [0,6%] frente a 41 individuos [0,4%]; CR, 1,45; IC del 95%, 0,98-2,16). Se registró ictus hemorrágico en 49 individuos (0,5%) asignados a aspirina frente a 37 individuos (0,4%) en el grupo placebo (CR, 1,33; IC 95%, 0,87-2,04).

**Conclusiones y relevancia.** Este estudio halló un aumento significativo de eventos de hemorragia intracraneal entre los que consumieron dosis bajas de aspirina diariamente, sin que hubiera una reducción significativa del ictus isquémico. Estos hallazgos pueden tener especial relevancia para los individuos de edad avanzada propensos a desarrollar hemorragias intracraneales tras un traumatismo craneoencefálico.

### Proporción de nacidos a término o prematuros tardíos tras la exposición a corticosteroides prenatales tempranos, y resultados: revisión sistemática y metaanálisis de 1,6 millones de recién nacidos.

*(The proportions of term or late preterm births after exposure to early antenatal corticosteroids, and outcomes: systematic review and meta-analysis of 1.6 million infants)*

Kiran Ninan, graduate student, Anja Gojic, research assistant, Yanchen Wang, graduate student, et al.

BMJ, 2 de agosto de 2023

doi:10.1136/bmj-2023-076035, <https://www.bmj.com/content/382/bmj-2023-076035> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26(4)*

**Tags:** medicamentos en el emparazo, uso de corticosteroides en el emparazo, efecto de los anticonceptivos en el recién nacido, nacimientos prematuros,

#### Resumen

**Objetivo.** Revisar sistemáticamente las proporciones de neonatos con exposición temprana a corticosteroides durante el periodo prenatal pero nacidos a término o prematuros tardíos, y los resultados a corto y largo plazo.

**Diseño.** Revisión sistemática y metaanálisis

**Fuentes de datos.** Se realizaron búsquedas en ocho bases de datos que abarcaban desde el 1 de enero de 2000 hasta el 1 de febrero de 2023, para identificar artículos que reflejaran la atención perinatal reciente, y se revisaron las referencias de los artículos seleccionados.

#### Criterios de elegibilidad para la selección de los estudios.

Ensayos controlados aleatorios y estudios de cohortes basados en la población, que incluyeran datos sobre neonatos con exposición temprana a corticosteroides durante el periodo prenatal (<34 semanas) pero nacidos a término ( $\geq 37$  semanas), prematuros

tardíos (34-36 semanas), o combinando los nacidos a término y los prematuros tardíos.

**Extracción y síntesis de datos.** Dos revisores analizaron de forma independiente los títulos, resúmenes y textos completos de los artículos y evaluaron el riesgo de sesgo (herramienta Cochrane de riesgo de sesgo para los ensayos controlados aleatorios y escala de Newcastle-Ottawa para los estudios basados en la población). Los revisores extrajeron los datos sobre las poblaciones, la exposición a los corticosteroides prenatales y los resultados. Los autores analizaron los datos de los ensayos aleatorios y de cohortes por separado, mediante metaanálisis de efectos aleatorios.

**Principales medidas de resultado.** La medida de resultado primaria fue la proporción de neonatos con exposición temprana a corticosteroides prenatales pero nacidos a término. Los resultados secundarios incluyeron las proporciones de neonatos nacidos prematuros tardíos o a término y prematuros tardíos combinados después de la exposición temprana a los corticosteroides prenatales y los resultados a corto y largo plazo, versus la no exposición a corticoides para los tres puntos temporales gestacionales (a término, prematuros tardíos, a término/tardíos combinados).

**Resultados.** De 14.799 registros, los revisores examinaron 8.815 títulos y resúmenes no duplicados y evaluaron el texto completo de 713 artículos. Se incluyeron siete ensayos controlados aleatorios y diez estudios de cohortes basados en la población (1,6 millones de lactantes en total). En los ensayos controlados aleatorios y los datos basados en la población, ~40% de los lactantes con exposición temprana a corticosteroides prenatales nacieron a término (certeza baja o muy baja).

Entre los niños nacidos a término, la exposición precoz a corticosteroides prenatales frente a ninguna exposición se asoció con un mayor riesgo de ingreso en cuidados intensivos neonatales (odds ratio ajustada 1,49; intervalo de confianza del 95%: 1,19 a 1,86, un estudio, 5.330 recién nacidos, certeza muy baja; riesgo relativo no ajustado 1,69, intervalo de confianza del 95%: 1,51 a 1,89, tres estudios, 1,176.022 recién nacidos,  $I^2=58\%$ ,  $\tau^2=0,01$ , certeza baja), intubación (riesgo relativo no ajustado 2,59, 1,39 a 4,81, efecto absoluto 7 más por cada 1 000 recién nacidos, intervalo de confianza del 95% de 2 más a 16

más, un estudio, 8076 lactantes, certeza muy baja, un estudio, 8.076 lactantes, certeza muy baja), perímetro cefálico reducido (diferencia de medias ajustada -0,21, intervalo de confianza del 95% -0,29 a -0,13, un estudio, 183.325 lactantes, certeza baja), y cualquier trastorno del neurodesarrollo o del comportamiento a largo plazo en estudios basados en la población (p. ej., cualquier trastorno del neurodesarrollo o del comportamiento en niños nacidos a término, cociente de riesgos ajustado 1,47, intervalo de confianza del 95%: 1,36 a 1,60, un estudio, 641.487 niños, certeza baja).

**Conclusiones.** Aproximadamente el 40% de los lactantes expuestos a corticosteroides prenatales tempranos nacieron a término, con resultados adversos asociados a corto y largo plazo (certeza baja o muy baja), lo que subraya la necesidad ser precavidos al considerar los corticosteroides prenatales.

Registro de revisión sistemática PROSPERO CRD42022360079.

### Dupilumab: ¿linfoma cutáneo?

*Rev Prescrire* 2023; 32 (251): 214

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2023; 26(4)

**Tags:** Dupixent, inmunosupresor, eccema atópico, síndrome de Sézary, la micosis fungoide

- En los pacientes tratados con *dupilumab* —un inmunosupresor autorizado para tratar varios trastornos, incluyendo el eccema atópico—, se han informado linfomas cutáneos de células T. Se desconoce hasta qué grado el *dupilumab* se relaciona con la aparición o la progresión del linfoma cutáneo.

El *dupilumab* (Dupixent) es un inmunosupresor, un anticuerpo monoclonal que se dirige contra los receptores de las interleucinas 4 y 13. Inhibe la vía de señales de estas citoquinas, que participan en la respuesta inflamatoria. Está autorizado principalmente para tratar el asma grave y el eccema atópico (dermatitis atópica) [1,2]. Puede ser útil para los pacientes en los que el eccema atópico sigue siendo problemático tras el fracaso de tratamientos tópicos y de la *ciclosporina* [3]. En junio de 2022, después de recibir un informe sobre un hombre de 47 años, el centro regional de farmacovigilancia de Francia llamó la atención por la incidencia del linfoma cutáneo de células T en pacientes tratados con *dupilumab* [4].

Las dos formas principales de linfoma cutáneo de células T —el síndrome de Sézary y la micosis fungoide— comparten algunos signos clínicos con el eccema atópico (eritema, liquenización, grietas y prurito), y el diagnóstico diferencial puede ser difícil sin una biopsia cutánea [5].

**Alrededor de 30 informes de linfoma cutáneo en 2022.** Este centro de farmacovigilancia identificó, en todo el mundo, 13 informes de linfoma cutáneo de células T en pacientes tratados con *dupilumab*. Los pacientes implicados tenían de 40 a 77 años, eran principalmente hombres (9 casos) y, en su mayoría, estaban recibiendo *dupilumab* para tratar el eccema atópico (9 casos), la dermatitis psoriasisiforme (1 caso) o linfoma cutáneo de células T diagnosticado antes de iniciar el tratamiento con *dupilumab* (3

casos) [5,6]. El plazo transcurrido entre el inicio del tratamiento con *dupilumab* y la aparición de la progresión del linfoma cutáneo de células T fue entre 1 mes y 27 meses (no se registró el tiempo para 3 pacientes). En 1 de los 13 casos, se diagnosticó el síndrome de Sézary dos semanas después de empezar el tratamiento con *dupilumab*, lo que pone en duda la participación del fármaco.

Se notó una mejora clínica en varios pacientes después de retirar el *dupilumab*.

Dos de los 13 pacientes murieron debido a la progresión del linfoma [4,5]. Un equipo de EE UU identificó publicaciones que notificaban linfomas cutáneos que aparecieron o progresaron después de la exposición al *dupilumab* [6]. Los 27 casos (incluyendo los 13 casos identificados por el centro francés de farmacovigilancia) involucraban a 15 hombres y 12 mujeres de 27 a 77 años, la mayoría de los cuales estaban siendo tratados por un eccema atópico (23 casos). Ninguno había recibido *dupilumab* para tratar el asma. El plazo promedio transcurrido desde la exposición al *dupilumab* hasta el diagnóstico del linfoma fue de aproximadamente 8 meses. Se hicieron biopsias cutáneas a algunos pacientes, antes o después del tratamiento con *dupilumab*. Las 12 biopsias realizadas después del tratamiento (después de 7,4 meses, en promedio) mostraron principalmente un denso infiltrado linfoide dérmico y un patrón liquenoide predominante. Esta característica no estaba presente en las biopsias que se realizaron en 10 de estos pacientes antes de iniciar el tratamiento con *dupilumab* [6].

**¿Aparición de novo del linfoma o progresión de un linfoma preexistente?** En la mayoría de los informes, el tratamiento con *dupilumab* se inició por la sospecha de un eccema atópico, y el diagnóstico de linfoma cutáneo de células T se hizo después [4,5]. La posibilidad de que exista una relación entre el eccema atópico y el linfoma cutáneo sigue siendo controversial [7].

Se desconoce hasta qué grado el *dupilumab* participó en la progresión de un linfoma cutáneo que previamente no se había identificado, o en la aparición *de novo* de un linfoma, aunque se sabe que sus efectos inmunosupresores aumentan el riesgo de cáncer, sobre todo de linfoma, al reducir la capacidad del sistema inmune de eliminar las células cancerosas [1].

**En la práctica**, a pesar de la incertidumbre que rodea a estos datos, representan una razón más para ser cuidadosos con este medicamento. En los pacientes que parecen padecer eczema atópico, es recomendable monitorear la aparición de nuevas lesiones eczematosas en áreas que no estaban afectadas, el empeoramiento del prurito o algún cambio en la apariencia de las lesiones para identificar un agrandamiento de los ganglios linfáticos y tomar en cuenta la posibilidad de un linfoma cutáneo.

### Revisión de la literatura hasta el 9 de febrero de 2023

1. Prescrire Rédaction “Dupilumab et tralokinumab” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2023.
2. EMA “SmPC+PIL-Dupixent” 2 September 2022.
3. Prescrire Editorial Staff “Dupilumab - Dupixent<sup>®</sup>. In adults with atopic dermatitis: an option for very troublesome eczema after failure of ciclosporin” *Prescrire Int* 2019; **28** (204): 121.
4. Gaboriau L et al. “Dupilumab and cutaneous lymphoma: adverse drug reaction or atopic dermatitis course?” Abstracts of the Annual Meeting of French Society of Pharmacology and Therapeutics, 14-16 June 2022, Lille (Poster + Abstract PS-041: full digital version 2 pages).
5. Espinosa ML et al. “Progression of cutaneous T-cell lymphoma after dupilumab: Case review of 7 patients” *J Am Acad Dermatol* 2020; **83** (1): 197-199.
6. Park A et al. “Cutaneous T-cell lymphoma following dupilumab use: a systematic review” *Int J Dermatol* 2022: 15 pages.
7. Miller JL et al. “Atopic dermatitis (eczema): Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis” UpToDate. www.uptodate.com accessed 10 January 2023: 93 pages.

### La FDA expresa preocupaciones por los productos probióticos que se venden para usarse en bebés prematuros hospitalizados

FDA, 26 de octubre de 2023

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/la-fda-expresa-preocupaciones-por-los-productos-probioticos-que-se-venden-para-usarse-en-bebes>

Se emiten cartas de advertencia a dos compañías por vender ilegalmente productos probióticos para tratar enfermedades en bebés prematuros

Como parte del compromiso de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) de proteger la salud pública, la agencia está advirtiendo al público, incluyendo a los proveedores de atención médica, de los posibles riesgos que los productos que contienen bacterias vivas o levaduras, comúnmente conocidos como probióticos, presentan para los bebés prematuros en entornos hospitalarios. La agencia envió recientemente una carta a los proveedores de atención médica alertándolos sobre este asunto y ha emitido dos cartas de advertencia a compañías por vender ilegalmente productos para su uso en el tratamiento o prevención de determinadas enfermedades en bebés prematuros.

Los productos probióticos contienen organismos vivos como bacterias o levaduras, y suelen comercializarse como alimentos, incluso como suplementos nutricionales. La FDA está preocupada porque estos productos pueden ser peligrosos para los bebés prematuros y se venden ilegalmente para tratar o prevenir enfermedades en bebés prematuros en entornos hospitalarios, como para reducir el riesgo de enterocolitis necrotizante. Los bebés prematuros a quienes se les administra un producto probiótico corren el riesgo de sufrir una enfermedad invasiva, potencialmente mortal, o una infección causada por las bacterias o levaduras contenidas en los probióticos.

La FDA es consciente de que determinados productos probióticos utilizados en entornos hospitalarios para prevenir la enterocolitis necrotizante han contribuido a enfermedades invasivas, incluida una muerte infantil en 2023, y se han asociado con más de dos docenas de otros eventos adversos reportados en los Estados Unidos desde 2018. La agencia también está preocupada y está investigando reportes de que estos productos

pueden haber contribuido a eventos adversos adicionales, incluyendo fallecimiento, y está trabajando para obtener evidencia y los registros médicos adecuados, cuando es posible. Cualquier muerte o evento adverso en un bebé después del uso de un producto probiótico es muy preocupante, y la FDA está trabajando activamente con los proveedores de atención médica para comprender mejor el vínculo entre los productos probióticos utilizados y los eventos adversos en bebés prematuros reportados por estas instituciones.

Es importante destacar que la FDA no ha aprobado ningún producto probiótico para su uso como medicamento o producto biológico en bebés de cualquier edad. Los probióticos no aprobados y sin licencia que se utilizan para tratar o prevenir una enfermedad o afección en bebés prematuros no se han sometido a una evaluación exhaustiva previa a la comercialización de la agencia para determinar su inocuidad y eficacia. Además, no han sido evaluados para determinar su cumplimiento con los rigurosos estándares de fabricación y pruebas de la agencia para medicamentos y productos biológicos, incluyendo las pruebas de otros organismos. Para que estos productos se comercialicen legalmente como medicamentos y productos biológicos, la FDA requiere la aprobación de una Solicitud de Licencia de Productos Biológicos para garantizar que hayan sido evaluados adecuadamente. En ausencia de un producto aprobado, los proveedores de atención médica que administran productos que contienen bacterias o levaduras vivas para tratar, mitigar, curar o prevenir una enfermedad o afección deben presentar una solicitud de Nuevo Medicamento en Investigación a la agencia para garantizar que el uso de investigación de un producto no aprobado se conduce con las protecciones adecuadas.

"Los eventos adversos en cualquier bebé tras el uso de un probiótico preocupan a la FDA. En especial, queremos dejar claro que los productos que contienen microorganismos vivos pueden presentar riesgos graves a los bebés prematuros en

entornos hospitalarios", declaró el doctor Peter Marks, director del Centro de Evaluación e Investigación de Productos Biológicos de la FDA. "Con el mensaje de hoy, queremos advertir a los padres, cuidadores y proveedores de atención médica que, si estos productos se utilizan para la prevención o el tratamiento de enfermedades, sepan que no se han sometido al riguroso proceso previo a la comercialización de la agencia para evaluar su inocuidad, eficacia y calidad para estos usos médicos".

La agencia se ha comprometido a garantizar que los fabricantes resuelvan cualquier infracción o problema de inocuidad que presenten estos productos. La agencia emitió una carta de advertencia a Abbott Laboratories el 24 de octubre de 2023 por su producto Similac Probiotic Tri-Blend, que contiene *B. infantis* (Bb-02), *S. thermophilus* (TH-4) y *B. lactis* (BB-12). Cabe señalar que este producto no es una fórmula infantil y no está relacionado con los problemas anteriores que la agencia ha observado con la fórmula infantil en polvo fabricada por Abbott Nutrition. Abbott ha acordado interrumpir las ventas de su producto Similac Probiotic Tri-Blend y está trabajando con la FDA para adoptar medidas correctivas adicionales.

La carta de advertencia señala que la compañía vende el producto probiótico para su uso en entornos hospitalarios para bebés prematuros. Basándose en los usos previstos en los sitios web de la compañía y en los materiales de comercialización de Abbott, el producto es un nuevo medicamento no aprobado y un producto biológico no autorizado que se vende infringiendo la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos (Ley FD&C, por sus siglas en inglés) y la Ley de Servicio de Salud Pública. Además, el producto es un suplemento nutricional adulterado en virtud de la Ley FD&C porque, cuando se destina al consumo de bebés prematuros, los ingredientes Bb-02 y TH-4 no han cumplido los requisitos de inocuidad aplicables.

La agencia también emitió recientemente una carta de advertencia a In infant Health Inc. (anteriormente Evolve BioSystems Inc.) en relación con su producto probiótico, Evivo con aceite MCT, un producto no aprobado y sin licencia vendido

para su uso en el tratamiento o prevención de enfermedades en bebés prematuros, en infracción de la Ley FD&C y la Ley de Servicios de Salud Pública. El producto estaba destinado a añadirse a alimentos para bebés prematuros y, como tal, también se consideró un alimento adulterado en virtud de la Ley FD&C. Este producto ha sido retirado voluntariamente del mercado y ya no está disponible en los Estados Unidos.

"Proteger la salud pública, especialmente la de los grupos de población más vulnerables, como los bebés prematuros, es una de las máximas prioridades de la FDA", ha declarado Jim Jones, comisionado adjunto del Programa de Alimentos Humanos de la FDA. "Estamos alentando a todos los involucrados en el cuidado de los bebés prematuros, incluidos los padres, cuidadores y proveedores de atención médica, a ser conscientes de los posibles riesgos asociados con la administración de productos probióticos a los bebés prematuros en entornos hospitalarios. La FDA sigue investigando estos incidentes y se compromete a utilizar nuestros recursos y autoridad para identificar y tomar medidas con productos que potencialmente no sean seguros en el mercado".

La FDA entiende que hay datos contradictorios en los estudios sobre la inocuidad y eficacia de los probióticos para la prevención de la enterocolitis necrotizante, y que el estudio del uso de probióticos se ha complicado por varios factores, incluyendo el uso de diferentes probióticos en diferentes ensayos. Debido al daño potencial que representan estos productos en personas altamente vulnerables, como los bebés prematuros, la agencia insta a la industria y a las comunidad clínica que financian la investigación en centrarse en ensayos clínicos de alta calidad con productos que cumplan con los criterios de calidad para proporcionar evidencia definitiva para informar a la población sobre el uso de estos productos por parte de proveedores de atención médica y, cuando corresponda, para respaldar solicitudes de medicamentos y productos biológicos para su uso en bebés de cualquier edad.

La agencia sigue revisando e investigando cuidadosamente los reportes sobre eventos adversos de los probióticos.

### Asociación entre el tratamiento de reemplazo hormonal y el desarrollo de cáncer de mama o de endometrio

(*Associação da terapia de reposição hormonal e o desenvolvimento do Câncer de Mama e de Endométrio*).

Lombardi W, de Souza V C, Melo P C M et al

*Brazilian Journal of Health Review*, 2023;6(4), 15292–15316.

<https://doi.org/10.34119/bjhrv6n4-105>

<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/61571/44379> (de libre acceso en portugués)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26(4)*

**Tags: efectos adversos del tratamiento de reemplazo hormonal, menopausia, cáncer de endometrio, cáncer de mama**

#### Resumen

Las mujeres utilizan con frecuencia la terapia hormonal sustitutiva (THS) o el reemplazo hormonal para tratar los síntomas posmenopáusicos y generalmente consiste en la administración de estrógenos combinados con progesterona, o sólo estrógenos. Sin embargo, a pesar de sus muchos beneficios, la THS puede ser perjudicial, incluyendo un aumento del riesgo de cáncer de mama y de endometrio. Este trabajo es una revisión sistemática de la literatura científica, con el objetivo de conocer la relación entre la THS y la aparición de cáncer de mama y de

endometrio. Se ha demostrado que algunas neoplasias de mama tienen receptores específicos para los estrógenos, la principal hormona que se utiliza en la THS, que pueden estimular la proliferación tumoral. Por este motivo, se recomienda que la terapia se asocie a otras hormonas que puedan suavizar o inhibir el efecto estrogénico, como los andrógenos. Asimismo, la terapia con estrógenos también supone un riesgo de desarrollar cáncer de endometrio. Por lo tanto, para tomar una decisión informada sobre la conveniencia o no de tomar THS al entrar en la menopausia, hay que tener en cuenta diversos factores al hacer la historia clínica y concienciar a la paciente de sus riesgos futuros o incluso contraindicar totalmente la terapia. Por último, la composición de la THS es el factor que más influye en el riesgo

de desarrollar cáncer de mama y de endometrio, por lo que la decisión del médico responsable sobre la terapia combinada o aislada es crucial.

## Medicamentos populares contra la obesidad monitoreados para detectar pensamientos suicidas

Dr. Christopher Lane

*Loco en América*, 2 de septiembre de 2023

<https://www.madinamerica.com/2023/09/obesity-drugs-suicidal/>

Aumentan las preocupaciones sobre los efectos adversos y los daños a largo plazo de Ozempic y Wegovy.

La FDA está investigando informes sobre un aumento de pensamientos suicidas entre quienes usan inyecciones de GLP-1 para la obesidad y la pérdida de peso.

Según *Bloomberg News*, la agencia federal comenzó a “monitorear las investigaciones internacionales sobre los medicamentos contra la obesidad Novo [y] Lilly” el mes pasado después de que la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido recibiera “varios informes de sospechas de reacciones adversas a medicamentos asociadas con la semaglutida, el ingrediente activo de los medicamentos para la diabetes y la pérdida de peso de Novo, Ozempic y Wegovy. La agencia, conocida como MHRA, también recibió informes relacionados con la liraglutida, el ingrediente activo de Saxenda”.

La Agencia Europea de Medicamentos también está “investigando los riesgos relacionados con el suicidio después de recibir informes de la Agencia Islandesa de Medicamentos relacionados con Saxenda y Ozempic”.

La nueva generación de medicamentos (de los cuales solo uno, Wegovy, obtuvo aprobación en 2021 para el tratamiento de la obesidad) imita a la hormona GLP-1 (abreviatura de “péptido 1 similar al glucagón”) activando los receptores de GLP-1 en el cuerpo y el cerebro. Al reducir la cantidad de glucagón liberado por el páncreas, los medicamentos ayudan a reducir los niveles de azúcar en sangre que normalmente aumentan cuando se digieren los alimentos, retardando, a veces drásticamente, el paso de los alimentos a través del estómago.

La capacidad de los GLP-1 para reducir el azúcar en sangre es una razón clave por la que medicamentos como Rybelsus (semaglutida) recibieron la aprobación de la FDA en 2019 para el tratamiento de la diabetes. Según Fiona Rutherford de *Bloomberg*, los datos de ensayos clínicos en EE UU “no respaldan las advertencias sobre pensamientos o comportamientos suicidas para los GLP-1 aprobados para indicaciones de diabetes”. “En Estados Unidos”, añade, “las etiquetas de Wegovy y Saxenda ya incluyen advertencias sobre comportamientos y pensamientos suicidas, y recomiendan que los pacientes que usan estos medicamentos sean monitoreados para detectar un empeoramiento de los síntomas”.

### Mensajes mezclados

En publicidad y publicaciones en Instagram, personas influyentes han promocionado los medicamentos como soluciones “milagrosas” para los antojos de alimentos, reduciéndolos a niveles en los que son más fáciles de ignorar. Cuando se

reconocen, los efectos y reacciones adversas a los medicamentos generalmente se presentan como leves y tolerables, aunque incluyen un riesgo sustancialmente mayor de náuseas, diarrea y vómitos, con advertencias también sobre un riesgo poco común, de pancreatitis y cáncer de tiroides.

Subrayando los mensajes contradictorios que acompañan a la publicidad sobre estos medicamentos, el propio *Bloomberg* publicó un artículo de portada en su revista menos de una semana antes de que surgiera la noticia sobre sus posibles vínculos con una mayor tendencia suicida, describiendo los “maravillosos medicamentos Wegovy y Ozempic” como “la última oportunidad de WeightWatchers”.

Después de seis décadas de promover cambios de comportamiento en la alimentación, incluso alentando a los clientes a pesar porciones y contar calorías, WeightWatchers, escriben las autoras del artículo Emma Court y Ellen Huet, a principios de este año pagó “US\$132 millones para adquirir Sequence, un niño de dos años. startup de telemedicina que prescribe un nuevo y muy publicitado conjunto de medicamentos llamados GLP-1 que básicamente pueden hacer desaparecer los kilos. Los medicamentos, que llevan el nombre de Wegovy, Ozempic y otras marcas, el año pasado llegaron a ser considerados como una solución mágica para perder peso”.

Cuando se le dijo, de manera inexacta, que “estos medicamentos podrían erradicar la obesidad durante su vida”, se cita a la nueva directora ejecutiva de WeightWatchers, Sima Sistani, respondiendo: “Yo estaba como, 'Guau, esa es una gran declaración...'. Necesitamos catalizar esto”.

“Otros medicamentos tenían efectos más relacionados con el sistema nervioso, o agitación o aumento del ritmo cardíaco”, añadió el asesor científico jefe de la empresa, Gary Foster. Con los GLP-1, afirma, “no se ve nada de eso.”

Al parecer, Foster habló demasiado pronto. Respecto al consejo asesor científico que supervisa en WeightWatchers, Court y Huet informan que está “compuesto por académicos y médicos externos... algunos [de los cuales] han recibido decenas de miles de dólares de Novo Nordisk A/S o Eli Lilly & Co., ambos fabricantes de GLP-1”. (La empresa responde que “busca a los mejores expertos científicos y los contrata en función de su experiencia, independientemente de su afiliación”).

La adopción por parte de WeightWatchers de los GLP-1 inyectables como su principal mecanismo para apoyar la pérdida de peso contrasta marcadamente con su cuidadosa forma de evitar controversias similares, relacionadas con medicamentos, en el pasado. En 1997, como señalan Court y Huet, las empresas rivales Jenny Craig y Nutrisystem Inc. decidieron apoyar las

recetas de fen-phen (fenfluramina/fentermina), una combinación a base de anfetaminas que se promocionaba en ese momento como el mejor supresor del apetito. disponible. Es decir, hasta que "el fen-phen se relacionó con daños cardíacos, un descubrimiento que dio lugar a retiradas del mercado y demandas".

### Sobre la parálisis del estómago

Además de los informes en el Reino Unido y Europa sobre un aumento de los pensamientos suicidas después del uso y la interrupción de GLP-1, la FDA también está rastreando la posible asociación de los medicamentos con la gastroparesia o parálisis estomacal, donde la digestión se ralentiza hasta el punto de ser dañina.

"Tomaron medicamentos de gran éxito para bajar de peso y diabetes", informó recientemente Brenda Goodman para CNN, sobre varios pacientes diagnosticados con gastroparesia grave y síndrome de vómitos cíclicos después de años de uso prolongado de GLP-1. "Ahora sus estómagos están paralizados".

"Ojalá nunca lo hubiera tocado. Ojalá no hubiera oído hablar de ello en mi vida", dice en el artículo Joanie Knight, de 37 años, de Angie, Luisiana. "Este medicamento hizo de mi vida un infierno. Tanto infierno. Me ha costado dinero. Me costó mucho estrés; me costó días y noches y viajes con mi familia. Me ha costado mucho y no merece la pena. El precio es muy alto."

Goodman también hace referencia a Emily Wright, de 38 años, profesora de Toronto, que empezó a tomar Ozempic en 2018 y perdió 80 libras en un año, pero que "ahora vomita con tanta frecuencia que tuvo que ausentarse de su trabajo".

Además de la gastroparesia grave, que los médicos de ambos pacientes relacionan con su medicación GLP-1, a Wright le han "diagnosticado síndrome de vómitos cíclicos, que le provoca vomitar varias veces al día".

People Magazine y Axios han contribuido aún más a los informes recientes sobre GLP-1 y gastroparesia. En "Ozempic y Wegovy pueden causar parálisis estomacal en algunos pacientes", People cita una advertencia de la Sociedad Estadounidense de Anestesiólogos de que una digestión más lenta debido al uso prolongado de estos medicamentos pone a los pacientes en riesgo de "regurgitación y aspiración pulmonar". "Un gran problema", dijo a Health el Dr. Michael Champeau, presidente de la ASA y profesor clínico adjunto de la Universidad de Stanford, "es que, como estos medicamentos todavía son relativamente nuevos, "no se han realizado estudios sobre cuánto tiempo realmente duran".

"El estómago tarda en estar vacío después de tomar un agonista de GLP-1, por lo que hay muchas áreas en las que podríamos ofrecer una orientación más precisa si contamos con más ciencia".

Además, Axios señala "las posibles desventajas de los nuevos medicamentos de gran éxito contra la obesidad", incluida la masa muscular agotada y que los ensayos clínicos con GLP-1 no incluyeron un número significativo de personas de 60 años o más.

Probablemente con la esperanza de descarrilar la prensa negativa, Novo Nordisk anunció recientemente los resultados de su ensayo de varios años, aleatorizado y controlado con placebo que tiene como objetivo "demostrar la superioridad de 2,4 mg de semaglutida (Wegovy) en comparación con el placebo" con respecto a eventos cardiovasculares como infarto de miocardio mortal y accidentes cerebrovasculares. En un comunicado de prensa, la compañía afirma que su medicamento reduce el riesgo de "eventos cardiovasculares adversos importantes en un 20% en adultos" con sobrepeso, aunque no informa los eventos adversos del ensayo, incluido cuántos abandonaron por los efectos secundarios o experimentaron aumento de la ideación suicida.

### Lecciones de la controversia Fen-Phen

Cuando estalló la controversia sobre el fen-phen en 1997, un portavoz de WeightWatchers dijo a Los Angeles Times: "No somos una organización médica y nunca pretendemos serlo. Las decisiones médicas sobre los medicamentos recetados deben dejarse en manos de las personas y de sus médicos personales".

El artículo se titulaba "La báscula se inclina hacia una pérdida de peso sin medicamentos" y citaba a John LaRosa, un seguidor de la industria de las dietas, hablando sobre la negativa de la compañía a respaldar la dieta y los medicamentos para la obesidad: "Esto podría ser muy positivo para alguien como [ellos]... Pueden decir honestamente: 'Hemos tomado el camino seguro todo el tiempo. Estábamos velando por su salud'".

Desde que optó por los agonistas de GLP-1, WeightWatchers ahora no tiene más remedio que abordar la publicidad negativa vinculada a los efectos adversos de los medicamentos. Aquellos que simplemente esperan reducir su peso a través del GLP-1 pueden tener que enfrentarse a un aumento en pensamientos suicidas, así como a una gastroparesia grave y un síndrome de vómitos cíclicos que podrían descarrilar sus vidas por completo.

Como en la década de 1990, la "cura milagrosa" de los medicamentos para bajar de peso resulta ser todo lo contrario.

### Uso acumulativo de inhibidores de la bomba de protones y riesgo de demencia. Estudio de Riesgo de Aterosclerosis en las Comunidades (Cumulative Use of Proton Pump Inhibitors and Risk of Dementia. The Atherosclerosis Risk in Communities Study)

Carin A. Northuis, Elizabeth J. Bell, Pamela L. Lutsey et al.

Neurology 2023, 101 (18) e1771-e1778; DOI: 10.1212/WNL.0000000000207747

<https://n.neurology.org/content/101/18/e1771>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26(4)

Tags: acidez estomacal, IBO, aterosclerosis, demencia, factores de riesgo de la demencia

### Resumen

**Antecedentes y objetivos.** Los estudios sobre la asociación entre el uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) y la

demencia informan resultados mixtos y no analizan el impacto del uso acumulativo de IBP. Evaluamos las asociaciones entre el uso actual y acumulativo de IBP y el riesgo de desarrollar demencia en el Estudio de Riesgo de Aterosclerosis en las Comunidades (ARIC).

**Métodos.** Estos análisis utilizaron los datos de los participantes en una cohorte comunitaria (ARIC), desde el momento de la inscripción (1987-1989) hasta 2017. El uso de IBP se evaluó utilizando un inventario visual de medicamentos en las visitas clínicas 1 (1987-1989) a 5 (2011-2013) y se informó anualmente durante las llamadas telefónicas del estudio (2006-2011). Este estudio utiliza la visita 5 de ARIC como punto de referencia porque fue la primera visita en la que el uso de IBP fue frecuente. El uso de IBP se analizó de 2 maneras: uso actual en la visita 5 y duración del uso antes de la visita 5 (desde la visita 1 hasta 2011, categorías de exposición: 0 días, 1 día–2,8 años, 2,8–4,4 años, >4,4 años). La medida de resultado fue la incidencia de demencia después de la visita 5. Se utilizaron modelos de riesgo proporcional de Cox, ajustados por datos demográficos, condiciones comórbidas y uso de otros medicamentos.

**Resultados.** Se incluyeron en nuestro análisis un total de 5.712 participantes sin demencia en la visita 5 (edad media  $75,4 \pm 5,1$  años; 22% de raza negra; 58% mujeres). La mediana de seguimiento fue de 5,5 años. El uso mínimo acumulado de IBP fue de 112 días y el máximo de 20,3 años. Se identificaron 585 casos de inicio de demencia durante el seguimiento. Los participantes que usaron IBP en la visita 5 no tuvieron un riesgo significativamente mayor de desarrollar demencia durante el seguimiento posterior que aquellos que no usaron IBP (cociente de riesgo (CR): 1,1 [intervalo de confianza (IC) del 95%: 0,9–1,3]). Aquellos que usaron IBP durante más de 4,4 años acumulados antes de la visita 5 tuvieron un riesgo 33% mayor de desarrollar demencia durante el seguimiento (CR: 1,3 [IC 95% 1,0-1,8]) que aquellos que no informaron haberlos usado. Las

asociaciones no fueron significativas cuando la duración de uso de IBP fue más baja.

**Discusión.** Se necesitan otros estudios para comprender los posibles procesos entre el uso acumulativo de IBP y el desarrollo de demencia.

**Clasificación de la evidencia.** Este estudio proporciona evidencia de Clase III de que el uso de IBP prescritos durante más de 4,4 años por personas de 45 años o más se asocia con una mayor incidencia de demencia recién diagnosticada.

Nota de Salud y Fármacos. Los que están tomando estos medicamentos no deben abandonarlos sin hablar previamente con su médico. Un artículo publicado en el Washington Post [1] añade que los pacientes que tomaron medicamentos de venta libre para la acidez estomacal fueron excluidos. Además, los periodistas entrevistaron a uno de los autores del estudio que dijo "Existe cierta evidencia en humanos de que el uso de IBP puede predisponer a la deficiencia de vitamina B12, que puede estar asociada con el deterioro cognitivo". "Además, los modelos de ratones sugieren que el uso de IBP puede alterar el metabolismo del amiloide, aumentando los niveles de beta-amiloide en el cerebro. Además, el uso de IBP puede provocar cambios en el microbioma intestinal que podrían afectar la salud cognitiva". También hay otras variables que pueden contribuir al riesgo de demencia que no se tuvieron plenamente en cuenta en el estudio; por ejemplo, la mala alimentación y la falta de ejercicio se asocian tanto con el reflujo ácido como con la demencia. El estrés crónico puede estar relacionado con la demencia, y el reflujo gastro-esofágico interfiere con el sueño, y dormir mal se asocia con un riesgo significativamente mayor de demencia.

1. Bever, Lindsey. Long-term use of acid reflux medications linked to higher dementia risk Washington Post, August 10, 2023 <https://www.washingtonpost.com/wellness/2023/08/10/acid-reflux-heartburn-medication-dementia/>

### Venlafaxina durante el primer trimestre del embarazo: posible riesgo de anomalías congénitas, sobre todo de malformaciones cardíacas

*Rev Prescrire* 2023; 32 (250): 185-186

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2023; 26(4)

**Tags:** medicamentos durante el embarazo, antidepresivos durante el embarazo, inhibidores de la recaptación de la serotonina, inhibidores de la recaptación de la noradrenalina

- La *venlafaxina* es un antidepresivo de la clase de los inhibidores de la recaptación de la serotonina y la noradrenalina. Su uso durante el segundo o el tercer trimestre del embarazo puede provocar efectos adversos posiblemente graves, tanto para la mujer como para el feto. Los datos disponibles en 2019 no aportaban evidencia de que la exposición a la *venlafaxina* al comienzo del embarazo aumentara el riesgo general de malformaciones.
- En un estudio de casos y controles de tamaño considerable, publicado en 2020, que usó los datos de un registro de anomalías congénitas de EE UU, se asoció la exposición a la *venlafaxina* durante el primer trimestre a un riesgo de dos a nueve veces mayor de que se presenten algunas malformaciones, como: defectos cardíacos, hendidura

bucofacial, anomalías del tubo neural y gastrosquisis (hendidura abdominal junto al ombligo).

- Un estudio de cohorte ejecutado en Quebec, en el que participaron 738 niños que habían estado expuestos a la *venlafaxina* en el útero durante el primer trimestre del embarazo, sugirió que existía un riesgo aproximadamente dos veces mayor de que padecieran malformaciones que afectarían el aparato respiratorio.
- En cuanto al riesgo de malformaciones cardíacas, se obtuvieron resultados discordantes en 14 estudios epidemiológicos publicados entre 2001 y 2019. Incluyeron a alrededor de 6400 mujeres embarazadas: casi todas se habían expuesto a la *venlafaxina* durante el primer trimestre del embarazo. Un estudio publicado en 2021, que usó datos de registros daneses, mostró que las malformaciones cardíacas graves eran aproximadamente dos veces más frecuentes en los

niños expuestos a la *venlafaxina* en el útero durante el primer trimestre del embarazo que en los niños que no fueron expuestos.

- En 2023, varios estudios han mostrado que el uso de *venlafaxina* durante el primer trimestre del embarazo conlleva un riesgo de anomalías congénitas, sobre todo de malformaciones cardíacas. La *venlafaxina* es más peligrosa que los antidepresivos que son inhibidores “selectivos” de la recaptación de serotonina y ha estado en la lista de medicamentos a evitar de *Prescrire* desde 2014. Si una mujer que está tomando *venlafaxina* queda embarazada y se considera preferible continuar con este tratamiento en vez de cambiar la medicación, es importante hacer los arreglos para que se haga un monitoreo cuidadoso con ecografías.

La *venlafaxina* (Efexor u otras marcas) es un antidepresivo de la clase de los inhibidores de la recaptación de la serotonina y la noradrenalina. Cuando se usa durante el embarazo, la *venlafaxina* aumenta el riesgo de hipertensión gestacional, preeclampsia y eclampsia. Hacia el final del embarazo —al igual que otros serotoninérgicos— aumenta el riesgo de hemorragia posparto y hemorragia neonatal. El recién nacido puede padecer trastornos asociados a la toxicidad del medicamento o a su retirada, a saber: hipotonía, temblores, irritabilidad, dificultades para alimentarse, dificultades respiratorias y convulsiones. Los recién nacidos también tienen un riesgo mayor de padecer hipertensión pulmonar persistente [1].

Los estudios con animales no detectaron evidencia de teratogénesis, pero mostraron una reducción del peso de las crías y una mayor mortalidad al nacer y hasta los primeros cinco días de vida [2-5].

Alrededor de 15 estudios de cohorte publicados entre 2001 y 2019, que incluyeron a aproximadamente 7600 niños expuestos a la *venlafaxina* en el útero al comienzo del embarazo, no descubrieron un aumento estadísticamente significativo del riesgo de malformaciones [2-4, 6-9].

En 2020, un estudio que analizó las bases de datos de desenlaces de embarazos en EE UU investigó la posible asociación entre el uso de diferentes antidepresivos (incluyendo *venlafaxina*) entre el primer y el tercer trimestre y las malformaciones en los embarazos expuestos [10].

**Un estudio de casos y controles de tamaño considerable, basado en entrevistas detalladas con las madres: varias malformaciones.** Este estudio se ejecutó como parte de un programa público de investigación, en EE UU, sobre las causas y la prevención de alrededor de 30 anomalías congénitas graves. Usó datos de una extensa cohorte de embarazos que culminaron con un nacimiento vivo, un mortinato o abortos por anomalías congénitas, que habían registrado los hospitales y los sistemas de salud de 10 estados entre 1997 y 2011 [11]. El estudio fue financiado por el CDC de EE UU [10-12].

Este estudio de cohorte comparó a 30.630 mujeres que tuvieron un nacido vivo, un mortinato o un aborto por varias anomalías congénitas graves con 11.478 mujeres seleccionadas aleatoriamente según el mes de nacimiento y la región, que habían dado a luz a un nacido vivo sin anomalías genéticas

registradas [11]. Se entrevistó a las madres entre la semana 6 y los 24 meses después del nacimiento o el aborto para saber qué medicamentos habían estado tomando durante el embarazo (fechas, duración y frecuencia) [10-12].

112 mujeres que dieron a luz o tuvieron un aborto con una anomalía congénita y 21 mujeres que habían dado a luz a un niño sano afirmaron que habían tomado *venlafaxina* (y ningún otro antidepresivo) durante el mes anterior al comienzo del embarazo y durante al menos los tres primeros meses del embarazo [10]. La *venlafaxina* pareció estar asociada a un riesgo aproximadamente dos veces mayor de desarrollar defectos cardíacos (razón de probabilidades ajustada [aOR] 2,2; intervalo de confianza 95% [IC95] 1,3-3,6) [10].

Usando los mismos datos, se hizo otra comparación entre “casos” (nacimientos o abortos con anomalías congénitas) y controles (nacidos sin anomalías congénitas) entre las mujeres expuestas a un antidepresivo al comienzo del embarazo y las que se expusieron en otro momento del embarazo. Después del ajuste, pareció que una proporción mayor de los nacimientos o los abortos con anomalías congénitas habían sido expuestos a la *venlafaxina* al comienzo del embarazo en comparación con los controles (resultados estadísticamente significativos). Las malformaciones fueron principalmente: defectos cardíacos que involucraron a la aorta y el ventrículo izquierdo, así como el tabique, en especial el interauricular; hendiduras bucofaciales; defectos del tubo neural, incluyendo cierre incompleto del cráneo (craneosquisis) y anencefalia; también, cierre incompleto de la pared abdominal (gastroquisis). Dependiendo de la malformación específica, la exposición a la *venlafaxina* pareció aumentar el riesgo de 2 a 3,5 veces, y aproximadamente a 9 veces en el caso de la anencefalia y la craneosquisis (diferencias estadísticamente significativas) [10].

Los sesgos metodológicos le quitan solidez a la evidencia que aporta este estudio. Por ejemplo, no se tomó en cuenta la enfermedad subyacente, y la recopilación de los datos dependió de que las madres recordaran los tratamientos a los que habían estado expuestas, durante una entrevista que tuvo lugar poco tiempo después o bien mucho tiempo después del nacimiento o el aborto [10].

**Un estudio ejecutado en Quebec: ¿defectos del aparato respiratorio?** Un estudio de cohorte publicado en 2017, que usó datos del registro de embarazos de Quebec, sugirió que existía un riesgo aproximadamente dos veces mayor (IC95 1,1-4,4) de malformaciones del aparato respiratorio. Se basó en datos de 738 niños expuestos a la *venlafaxina* en el útero durante el primer trimestre del embarazo, comparados con 14.847 niños (cuyas madres padecían ansiedad o depresión) que no fueron expuestas, después de ajustar por varios factores de confusión [13]. La solidez de esta evidencia se debilita por el hecho de que no se tomó en cuenta el consumo de alcohol, el tabaquismo y la profilaxis con *ácido fólico*. Es más, la incidencia de anomalías congénitas que se informa en la provincia de Quebec es inusualmente alta en comparación con el promedio global.

**Otros estudios con resultados discordantes.** Entre los 14 estudios epidemiológicos publicados entre 2001 y 2019, que incluyeron a un total de 6400 mujeres expuestas a la *venlafaxina*, por lo general durante el primer trimestre del embarazo, algunos

estudios no identificaron un aumento del riesgo de defectos cardíacos tras la exposición a la *venlafaxina* al comienzo del embarazo [3-9].

Un estudio publicado en 2021, que usó datos de registros daneses, incluyó a 972 niños con malformaciones cardíacas graves. Después de ajustar por varios factores de confusión, las malformaciones cardíacas graves parecieron ser dos veces más frecuentes entre los niños expuestos a la *venlafaxina* en el útero durante el primer trimestre del embarazo que en los que no habían sido expuestos (razón de prevalencia ajustada 2,1; IC95 0,9-5,1). La principal malformación cardíaca grave fue el síndrome hipoplásico del ventrículo izquierdo, que fue mortal en cada caso. A pesar de que estos descubrimientos no son estadísticamente significativos, constituyen una señal de seguridad que se debería tomar en cuenta [10,14].

**En la práctica**, hasta 2023, varios estudios han mostrado que el uso de *venlafaxina* durante el primer trimestre del embarazo acarrea un riesgo de anomalías congénitas, sobre todo de malformaciones cardíacas. Además, debido a su actividad adrenérgica, la *venlafaxina* expone a los pacientes a un riesgo cardíaco mayor (sobre todo de hipertensión gestacional) que los inhibidores “selectivos” de la recaptación de la serotonina. Está en la lista de medicamentos a evitar de *Prescrire* desde 2014. Cuando parece recomendable que una mujer que está o que podría quedar embarazada reciba un antidepresivo, es mejor elegir uno que tenga un balance riesgo-beneficio más favorable que el de los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina. Si una mujer tratada con *venlafaxina* queda embarazada, y continuar el tratamiento parece más adecuado que cambiar el antidepresivo, es importante hacer los arreglos para que se monitoree cuidadosamente al embrión con ecografías.

### Revisión de la literatura hasta el 24 de enero de 2023

1. *Prescrire* Rédaction “Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline: venlafaxine, etc.” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2023.

2. “Venlafaxine”. In: “Reprotox”. reprotox.org accessed 24 January 2023: 23 pages.
3. “Venlafaxine”. In: “Shepard’s Catalog of Teratogenic Agents”. depts.washington.edu/terisdb accessed 24 January 2023: 3 pages.
4. “Venlafaxine”. In: “TERIS Teratogen Information System”. depts.washington.edu/terisdb accessed 24 January 2023: 3 pages.
5. US FDA “Full prescribing information-Effexor” August 2022.
6. “Venlafaxine”. In: Briggs GG et al. “Drugs in Pregnancy and Lactation. A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk” Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia. OvidSP Platform accessed 24 January 2023: 6 pages.
7. Maňáková E et al. “Antidepressant drug exposure during pregnancy. CZTIS small prospective study” *Neuro Endocrinol Lett* 2011; **32** (suppl 1): 53-56.
8. Te Winkel B et al. “Venlafaxine exposure in pregnancy, a multicenter ENTIS study” *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2016; **25** (suppl 3): 325-326.
9. Innocenti D et al. “Maternal exposure to venlafaxine during the first trimester: 10-years experience of the Florence Teratology Information Service” *Reprod Toxicol* 2019; **88**: 147.
10. Anderson KN et al. “Maternal use of specific antidepressant medications during early pregnancy and the risk of selected birth defects” *JAMA Psychiatry* 2020; **77** (12): 1246-1255 + “Supplementary online content”: 23 pages + “The association between antidepressant exposure and birth defects—Are we there yet?” *JAMA Psychiatry* 2020; **77** (12): 1215-1216.
11. Reefhuis J et al. “The National Birth Defects Prevention Study: A review of the methods” *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2015; **103** (8): 656-669.
12. CDC “State-Based Birth Defects Tracking Systems” + “National Birth Defects Prevention Study (NBDPS)” + “Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP)” + “Birth Defects Research and Tracking” 15 September 2022: 12 pages.
13. Bérard A et al. “Antidepressant use during pregnancy and the risk of major congenital malformations in a cohort of depressed pregnant women: an updated analysis of the Quebec Pregnancy Cohort” *BMJ Open* 2017; **7** (1): e013372 + “Supplementary files”: 12 pages.
14. Kolding L et al. “Antidepressant use in pregnancy and severe cardiac malformations: Danish register-based study” *BJOG* 2021; **128** (12): 1949-1957 + “Appendix - figures - tables”: 12 pages.

## Otros Temas de Farmacovigilancia

### Errores en la medicación para niños

*Rev Prescrire* 2023; 32 (249): 160

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2023; 26(4)

#### Tags: maluso de medicamentos en pediatría, administración de medicamentos en pediatría, ANSM

- En Francia, un análisis de más de 2000 errores en la medicación que involucraban a niños —más de 650 de los cuales causaron efectos adversos graves— mostró que, en su mayoría, eran errores de dosis o de medicamento.

En 2021, se publicaron los resultados de un análisis de los informes de errores en la medicación — reales o potenciales— para niños. Estos informes se habían registrado en la base de datos del sistema de notificación de errores en la medicación de la Agencia francesa de Productos para la Salud (ANSM), entre 2013 y 2017 [1].

Un error se considera “real” cuando llega al paciente y “potencial” cuando es interceptado antes de administrar el medicamento [2].

**En un período de cinco años, hubo más de 2000 errores que involucraron a niños.** De los 4718 informes de errores que incluían la edad del paciente e indicaban si habían ocurrido en un hospital o un entorno comunitario, 2332 involucraban a niños [1]. De estos, 791 eran errores reales o potenciales que habían ocurrido en un hospital, y 1541 habían ocurrido en entornos no hospitalarios (el hogar, centros de atención residencial, etc.) [1].

**Entorno hospitalario: errores en las dosis, errores de prescripción, etc.** Los medicamentos implicados con más frecuencia en los errores que ocurrieron en los hospitales fueron: antibióticos, analgésicos, productos sanguíneos y soluciones para

infusión, como soluciones de electrolitos o para la nutrición parenteral. El tipo de error más frecuente fue el error en la dosis, y las formas farmacéuticas implicadas con más frecuencia fueron las inyectables, seguidas de las de uso oral. La etapa del proceso asistencial en el que ocurrieron los errores con más frecuencia fue la etapa de administración del medicamento, seguida por las etapas de prescripción, preparación y dispensación. En 323 casos, estos errores provocaron efectos adversos graves [1].

**Entorno comunitario: errores en la dosis y errores en el medicamento.** Los medicamentos implicados con más frecuencia en los errores que ocurrieron en el entorno comunitario fueron las vacunas, los antibióticos y los analgésicos. Los tipos de errores más frecuentes fueron errores en la dosis, seguidos de los errores en los medicamentos y el uso de medicamentos caducos o mal almacenados. La forma farmacéutica implicada con más frecuencia fue la de uso oral. La etapa del proceso asistencial en la que ocurrieron la mayoría de los errores fue durante la administración del medicamento, por mucho, seguida de las etapas de prescripción y dispensación. En general, los errores fueron cometidos por los pacientes o sus cuidadores y, en ocasiones, por profesionales de la salud. En 331 casos, el error provocó un efecto adverso grave [1].

**Muchos errores relacionados con la vacunación.** Este estudio muestra que los errores en la medicación, tanto en el entorno hospitalario como en el comunitario, por lo general son errores en la dosis. Los niños están particularmente en riesgo de ser expuestos a estos errores debido a que, por lo general: las dosis pediátricas se deben calcular según la edad del niño, su peso o su superficie corporal; se requiere una preparación (dilución); no hay fórmulas pediátricas apropiadas disponibles; y los dispositivos para la dosificación no están bien diseñados [1,3,4].

Varios tipos de errores relacionados con la vacunación son frecuentes, como: errores relacionados con el esquema de

inmunización, confusión entre las vacunas, errores en la reconstitución, errores en la dosis, errores en la vía de administración, etc. [5].

**En la práctica,** hay que invertir tiempo en verificar la dosis al prescribir, dispensar y administrar un medicamento para un niño. Dado que siempre existe el riesgo de cometer un error al manipular o prescribir un medicamento (errores en la dosis, errores en el medicamento, etc.), una medida para ayudar a minimizar este riesgo es prescribir únicamente medicamentos que de verdad sean útiles. Otra medida es invertir tiempo en verificar el cálculo de la dosis cada vez que se prescriba, dispense o administre un medicamento, sobre todo para un niño, y, cuando sea apropiado, controlar que la graduación del dispositivo para la dosificación que se proporciona en el envase del producto elegido sea compatible con la dosis prescrita. Si existe algún aspecto inusual en la manera en que se debe preparar o administrar el medicamento, es útil comprobar si todos los implicados comprenden completamente estos aspectos, principalmente los pacientes, los cuidadores o las enfermeras.

### Búsqueda bibliográfica y metodología

1. Azar C et al. "Patterns of medication errors involving pediatric population reported to the French Medication Error Guichet" *Pharm Pract* 2021; 19 (2): 10 pages.
2. Prescrire Editorial Staff "Healthcare-related errors: describe them in detail to understand them better" *Prescrire Int* 2018; 27 (199): 302-306.
3. Prescrire Rédaction "Erreurs médicamenteuses chez des nourrissons" *Rev Prescrire* 2015; 35 (380): 432.
4. Prescrire Rédaction "Dispositifs doseurs et erreurs de doses: communication de l'ANSM vers les patients et leur entourage" *Rev Prescrire* 2014; 34 (366): 259.
5. Prescrire Editorial Staff "Vaccination-related errors: analysing errors in order to prevent them" *Prescrire Int* 2017; 26 (185): 207-208.

### Experiencias y percepciones de los médicos sobre los programas de estrategias de evaluación y mitigación de riesgos con elementos para garantizar un uso seguro

(*Physician experiences with and perceptions of risk evaluation and mitigation strategy programs with elements to assure safe use.*)

Sarpawari A, Brown BL, McGraw SA, Dejene SZ, Abdurrob A, Kesselheim AS

*PLoS ONE* 2023; 18(7): e0288008. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0288008>

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0288008> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26(4)*

**Tags; REMS, FDA, uso seguro de medicamentos, restricciones de dispensación, riociguat, vigabatrina, oxibato sódico, natalizumab**

### Resumen

**Objetivo.** La Ley de Enmiendas de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), de EE UU de 2007, autorizó a la FDA a exigir programas de estrategias de evaluación y mitigación de riesgos (REMS o risk evaluation and mitigation strategy) para medicamentos con importantes problemas de seguridad. Las REMS pueden tener elementos para garantizar un uso seguro (ETASU o elements to assure safe use), como los registros de pacientes, las restricciones de dispensación y los requisitos de formación y certificación de los médicos. Nuestro objetivo era conocer las experiencias y percepciones de los médicos sobre una selección de estrategias de evaluación y

mitigación de riesgos con elementos para garantizar un uso seguro.

**Métodos:** Médicos que prescriben 1 de los 4 fármacos cubiertos por las estrategias de evaluación y mitigación de riesgos con elementos para garantizar un uso seguro: natalizumab, riociguat, oxibato sódico y vigabatrina.

**Diseño del estudio:** Estudio fenomenológico descriptivo basado en entrevistas telefónicas semiestructuradas.

**Métodos de recogida/extracción de datos:** Análisis de contenido cualitativo para resumir las respuestas de los médicos a las preguntas abiertas.

**Resultados:** De 31 médicos (14 mujeres), 6 prescribieron riociguat, 6 vigabatrina, 7 oxibato sódico y 12 natalizumab (5 para la enfermedad de Crohn, 7 para la esclerosis múltiple); la mayoría demostró conocer bien la justificación y los requisitos de las estrategias de evaluación y mitigación de riesgos con elementos para garantizar un uso seguro, pero creían que los programas tenían un efecto limitado en la práctica clínica. Algunos médicos señalaron que las estrategias de evaluación y mitigación de riesgos con elementos para garantizar un uso seguro les hacían sentir más cómodos recetando medicamentos cubiertos por los programas debido a una mayor supervisión; y a que se facilitaban discusiones sobre el tratamiento, que

probablemente eran más beneficiosas para los que no eran especialistas. Se expresó preocupación por el esfuerzo administrativo necesario para cumplir los programas y el posible uso indebido de la información relativa a la salud de los pacientes que se transmitía a los fabricantes.

**Conclusiones:** En general, los médicos conocen las estrategias de evaluación y mitigación de riesgos con elementos para garantizar un uso seguro y les tranquiliza la supervisión adicional, pero los programas pueden integrarse mejor en los flujos de trabajo clínicos y pueden diseñarse para proteger mejor la información sobre la salud de los pacientes.

### Eventos adversos a medicamentos en pacientes hospitalizados: prevalencia, causas y factores de riesgo

Hernández-Morales MR, Ramírez-Sánchez JM, Mancilla-Hernández E, et al.

*Revista Alergia México*, Junio 2023

DOI: 10.29262/ram.v70i2.1117

<https://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/1117/2061#info> (de libre acceso en castellano)

#### Resumen

**Objetivo:** Determinar la prevalencia, causas y factores de riesgo en pacientes hospitalizados por eventos adversos a medicamentos.

**Métodos:** Estudio de casos y controles, observacional y analítico, llevado a cabo en pacientes hospitalizados por eventos adversos a medicamentos, atendidos en el Hospital General Dr. Eduardo Vázquez N, Puebla, México, entre junio de 2019 y junio de 2021. Para el análisis estadístico se utilizaron porcentajes, frecuencias, promedios, razón de momios,  $\chi^2$  y regresión logística binaria múltiple. Los datos se analizaron con el programa Statistical Package, for the Social Sciences 23.

**Resultados:** Se registraron 132 pacientes (66 casos y 66 controles). Del grupo de casos se informaron 26 pacientes atendidos por error de medicación y 40 con reacción adversa a medicamentos. La prevalencia de eventos adversos a medicamentos fue del 3.6%. Los medicamentos y factores asociados con eventos adversos más reportados fueron: antibióticos, antiinflamatorios; edad promedio de 35 años (DE: 17.41); sexo: 39.3% hombres, 60.7% mujeres; servicios reportados con mayor atención: Urgencias y Cirugía; vía

administración frecuente: intravenosa (32.3%); síntomas principales: cutáneos; síntomas asociados con reacciones adversas a medicamentos: tipo A prurito [RM: 8.5,  $p = 0.001$  (IC95%: 0.035-0.393)], tipo B prurito [RM: 11,  $p = 0.001$  (IC95%: 0.021-0.368)]; urticaria [RM: 19,  $p = 0.005$  (IC95%: 0.007-0.412)]. Los factores riesgo asociados con eventos adversos fueron: género femenino [RM: 2.6,  $p = 0.05$  (IC95%: 1.33-5.43)], antecedente de alergia [RM: 3.4,  $p = 0.033$  (IC95%: 1.04-8.40)] y estancia intrahospitalaria prolongada [RM: 5.4,  $p = 0.023$  (IC95%: 3.82-6.74)].

**Conclusiones:** La mayor parte de los eventos adversos a medicamentos se originan por errores de medicación o reacciones adversas a fármacos tipo A; sin embargo, ambos pueden prevenirse. La seguridad del paciente debe ser prioridad al momento de prescribir cualquier tipo de medicamento.